

**KARDIOVASKULÄRE WIRKUNGEN VON
GLUCAGON
MECHANOKARDIOGRAPHISCHE
UNTERSUCHUNGEN AN GESUNDEN STUDENTEN**

Steffen Schewe

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551921_0052

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER LUDWIG
MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. N. ZÖLLNER

KARDIOVASKULÄRE WIRKUNGEN VON GLUCAGON
MECHANOKARDIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN AN GESUNDEN
STUDENTEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Steffen Schewe

aus

Büderich / Wesel

München 1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Lydtin
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. N. Zöllner
	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. September 1974



MEINEN ELTERN

Inhaltsverzeichnis

I. EINLEITUNG

1. Stoffwechselwirkungen von Glucagon
 1. 1. Glucagonwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel
 1. 2. Glucagonwirkung auf den Fettstoffwechsel
2. Herzkreislaufwirkungen von Glucagon
 2. 1. Glucagonwirkung auf die Kontraktilität des Myokards
 2. 2. Glucagonwirkung auf Reizbildung und Reizleitung
 2. 3. Glucagonwirkung auf die peripheren Gefäße, peripheren Gesamtwiderstand und Blutdruck
 2. 4. Glucagonwirkung auf den myokardialen Sauerstoffumsatz und auf das Coronargefäßgebiet
3. Klinische Indikationen für Glucagon
4. Beziehung von Glucagon zum beta-adrenergen System
5. Wirkungsmechanismus von Glucagon
 5. 1. Glucagonwirkung auf das Adenylcyclase-System
 5. 2. Glucagonwirkung auf die intrazelluläre Ca-Konzentration
 5. 3. Wirkungsmechanismus bei der chronischen Herzinsuffizienz
6. Zusammenfassung der Einleitung

II. METHODIK

1. Übersicht
2. Medikamentenformen, chemische Bestimmungsmethoden
3. Versuchsablauf
 3. 1. Glucagon-Vorversuche
 3. 2. Glucagon-Propранolol-Glucagon
 3. 3. Glucagon-Repetitivgaben
 3. 4. Glucagon nach Propranolol-Langzeitgabe
 3. 5. Glucagon-Infusionen
 3. 6. Depot-Glucagon
4. Registriersysteme
5. Ablauf der Einzelmessungen
6. Auswertung der Versuchsergebnisse

III. ERGEBNISSE

1. Glucagon-Vorversuche

2. Glucagon-Propранolol-Glucagon
3. Glucagon-Repetitivgaben
4. Glucagon nach Propранolol-Langzeitgabe
5. Glucagon-Infusionen
6. Depot-Glucagon

IV. DISKUSSION

1. Kontraktilitätsbegriff
2. Systolische Zeitintervalle und Kontraktilität
3. Diskussion der Versuchsergebnisse
4. Nebenwirkungen von Glucagon
5. Klinische Anwendung bei einem Patienten

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURVERZEICHNIS

KARDIOVASKULÄRE WIRKUNGEN VON GLUCAGON

MECHANOKARDIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN AN GESUNDEN STUDENTEN

I. EINLEITUNG

Im Jahre 1923 beschrieben KIMBALL und MURLIN (73) eine noch hypothetische Substanz, die sie für die anfänglichen Blutzuckersteigerungen bestimmter Insulinpräparationen verantwortlich machten. Sie stellten die Arbeitshypothese auf, daß in den wässrigen Pankreasextrakten ein physiologischer Stoff mit blutzuckersteigernder Wirkung enthalten sein müsse, der ebenfalls in der Bauchspeicheldrüse synthetisiert werde. Eben wegen dieser "Glucose mobilisierenden Wirkung" gaben sie ihm den Namen "Glucagon". BÜRGER und Mitarbeitern (25) gelang es, diesen bis dahin hypothetischen Stoff aus bestimmten Insulinpräparationen anzureichern und damit entsprechende blutzuckersteigernde Effekte zu erzielen. 1948 konnten SUTHERLAND und CORI (165) feststellen, daß dieser pankreatische hyperglykämisierende glykogenolytische Faktor (HGF) und Adrenalin zu einer Glykogenolyse in der Leber führen. Beide Hormone steigern den Abbau des Leberglykogens über eine Aktivierung der Phosphorylase (1951). Erst 1953 wurde von STAUB, SINN und BEHRENS (157) Glucagon in hochgereinigter kristallisierter Form isoliert. Die Aufklärung der chemischen Strukturformel gelang BROMER 1956 (23): Demnach besteht Glucagon aus einem Polypeptid mit einer Kette von 29 Aminosäuren mit einem Gesamtmolekulargewicht von 3845. Als Bildungsstätte konnten die A-Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas gesichert werden (GAEDE et al (49), BENCOSME et al (12).

FARAH und TUTTLE (46) konnten 1960 zum ersten Mal kardiovaskuläre Wirkungen von Glucagon nachweisen. Seitdem gibt es eine Fülle von tierexperimentellen Ergebnissen, die eine kardiovaskuläre Wirkung von Glucagon bestätigen. Die ersten Untersuchungen am Menschen (SONNENBLICK und Mitarbeiter, 1968) zeigten ebenfalls eine Wirkung von Glucagon auf das Herzkreislaufsystem. Es zeigte sich sowohl in den Tierversuchen als auch bei den Untersuchungen am Menschen eine Parallelität im Wirkungsspektrum zu bestimmten Betastimulatoren, die auf eine Zuordnung von Glucagon in die Reihe der Betastimulatoren hinwies. Andererseits wurde eine trotz spezifischer Betablockade vorhandene kardiovaskuläre Wirksamkeit des Pankreashormones nachgewiesen. Die Arbeitsgruppe um SONNENBLICK leitete daraus eine klinische Anwendbarkeit von Glucagon bei Betablockerüberdosierung ab.

Angeichts dieser zum Teil widersprüchlichen Versuchsergebnisse zur Wirksamkeit von Glucagon in Beziehung zum Beta-adrenergen System und vor allem der sich daraus ergebenden klinischen Konsequenzen erschien eine Analyse dieser Wechselbeziehungen am Menschen bedeutsam. Diese Wechselwirkung soll bei jungen herzgesunden Versuchspersonen untersucht werden. Zum Wirkungsmechanismus von Glucagon soll Stellung genommen, sowie eine Differenzierung zwischen der Stoffwechselwirkung und der kardialen Wirkung versucht werden.

1. Stoffwechselwirkungen von Glucagon

1. 1. Glucagonwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Der am längsten bekannte Effekt von Glucagon ist die vorübergehende Steigerung des Blutzuckers (EZRIN et al (45), BONDY et al (17), CORN-BLATH et al (30), PINCUS (128), BUTTERFIELD et al (28). Nach 1 mg Glucagon i. v. steigt der Blutzucker um Werte von 40 bis 80 % des Nüchternausgangswertes an. Diese Steigerung der Glucosekonzentration ist 10 min p. i. nach einer i. v. Infusion von 1 g pro min. und schon in der 3. Minute nach einer Bolusinjektion von 1 mg zu sehen. Der Maximaleffekt wird übereinstimmend nach 20 bis 30 Minuten erreicht. (KONES (79), STAUCH et al (158), BUTTERFIELD et al (28), PARMLEY et al (125), KLEIN et al (75), LINHART et al (94). Die Gesamtdauer des Effektes beträgt 90 Minuten, eine hypoglykämische Nachschwankung wird nicht beobachtet. Eine Erhöhung der Glucagondosis führt nicht zu einer weiteren Steigerung der Blutglucose, sondern zu einer zeitlichen Verlängerung der Hyperglykämie (BUTTERFIELD et al (28). Parallel zu diesem Effekt nimmt die intrazelluläre Konzentration des Leberglykogens ab (WEINGES (181).

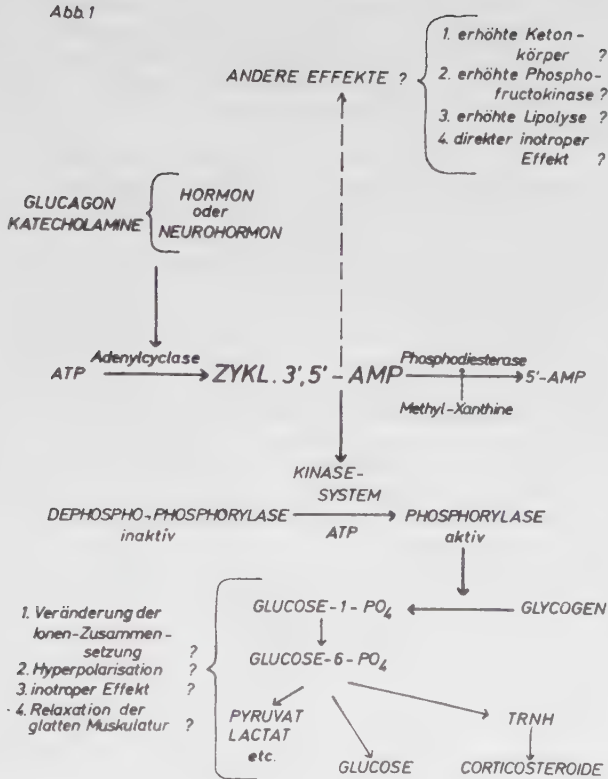
SUTHERLAND, CORI und Mitarbeiter konnten den Mechanismus dieser glykogenolytischen Wirkung von Glucagon mit anschließender Hyperglykämie an Leberschnitten und Leberhomogenaten aufklären. Demnach stimuliert Glucagon ähnlich wie Adrenalin, ACTH und 5-Hydroxytryptamin die Adenylcyclase, unter deren Wirkung ATP zum zyklischen 3', 5'AMP katalysiert wird. 3', 5'AMP katalysiert wiederum die physiologisch wahrscheinlich nur wenig wirksame Phosphorylase b in die hochaktive Phosphorylase a unter Energieverbrauch. Die hochaktive Phosphorylase a ihrerseits katalysiert die Bildung von Glucose-1-P aus Glykogen und initiiert damit den Mechanismus der Glykogenolyse (SUTHERLAND, CORI et al (164 bis 169). Siehe Abbildung 1.

Die Wirkung von Glucagon auf die periphere Glucoseutilisation wird uneinheitlich beurteilt. Während ELRICK et al (41), SCHWAMM (149) und LINKE (95) eine Steigerung der arteriovenösen Blutzuckerdifferenz bei gesunden und diabetischen Patienten feststellten, konnten VAN ITALLIE et al (69), BONDY et al (17), APPEL et al (5) und BUTTERFIELD et al (28) keine Wirkung auf diesen Parameter beobachten. Die von den erstgenannten Autoren beobachteten Anstiege der arteriovenösen Glucosedifferenz sind wohl auf die unter erhöhten Blutzucker- und Insulinspiegeln an sich schon vorhandene erhöhte periphere Glucoseutilisation zurückzuführen. Gleichzeitige radioimmunologische Messungen der Insulinspiegel und der arteriovenösen Blutglucosedifferenz zeigen eine den erhöhten Glucose- und Insulinspiegeln entsprechend gesteigerte periphere Glucoseutilisation (WEINGES (180).

1. 2. Glucagonwirkung auf den Fettstoffwechsel

Mehrere Autoren sahen nach einer i. v. Injektion von Glucagon einen leichten Abfall der freien Fettsäuren im menschlichen Serum (ALBRINK et al (2), EYMER et al (44), BIERMANN et al (15), LIPSETT et al (96). Andere Autoren sahen einen leichten, jedoch signifikanten Anstieg der freien Fettsäuren, vorwiegend im tierischen Serum (JAUREGUIN (70), GRANDE (57) bzw. unveränderte Konzentrationen der freien Fettsäuren (YOUNG (190).

Abbildung 1



nach SUTHERLAND, RALL
Pharmacol. Rev. 12, (1960)

Abbildung 1: Wirkungsweise des zyklischen 3', 5'-AMP (Adenosinmonophosphat), sowie dessen Beeinflussung durch die Katecholamine und Glucagon.

WEINGES und Mitarbeiter sahen einen geringen initialen, statistisch signifikanten Anstieg mit einem Maximum nach 5 Minuten mit folgendem Abfall der FFS und des Glycerins. Weitere 3 Stunden nach der Injektion stiegen die FFS stetig wieder über die Ausgangswerte an (DREILING et al (36), SCHWARZ et al (150), LIPSETT et al (96), LEFEBVRE et al (89). Der initiale Anstieg der FFS wurde dabei als direkter Glucagon-effekt im Sinne der Lipolyse interpretiert. Der folgende Abfall wurde als Sekundäreffekt der gleichzeitigen Hyperglykämie und konsekutiven endogenen Insulinfreisetzung angesehen. Es konnte nämlich festgestellt werden, daß eine Insulininjektion und Glucoseinfusion schon per se zu einem Abfall der freien Fettsäuren im Serum führen (EYMLER et al (44), DOLE et al (35), LEFEBVRE et al (89).

Trotz dieser widersprüchlichen Ergebnisse im Verhalten der freien Fettsäuren und des Glycerins im menschlichen Serum nach Glucagon ist eine klare Aussage über den Wirkungsmechanismus des Pankreashormones in der Fettzelle zu machen. BUTCHER et al (27) konnte auch im Fettgewebe eine durch Glucagon aktivierbare Adenylcyclase - mit konsekutiv ansteigenden Spiegeln des cycl. 3', 5'AMP - nachweisen. Dieses cycl. AMP scheint eine inaktive Triglyceridlipase zu aktivieren, die ihrerseits Triglyceride in Diglyceride und freie Fettsäuren abbaut. Der weitere Abbau der Di- und Monoglyceride in Glycerin und freie Fettsäuren wird über eine hormonal nicht aktivierbare Monoglyceridlipase gesteuert. Glucagon bewirkt also an der intakten Fettzelle bzw. an isolierten Fettgewebstücken eine intrazelluläre Freisetzung von nicht veresterten Fettsäuren und Glycerin als Endprodukte der Lipolyse. Der Aktivitätsgrad der Triglyceridlipase ist dabei direkt abhängig von der Konzentration des Pankreashormones (WEINGES (179), STEINBERG et al (159), VAUGHN et al (177a), LÖFFLER et al (98). Die Abbildung 2 zeigt modellhaft den Wirkungsmechanismus. Gleichzeitig wird auch die Reveresterung der freien Fettsäuren in der Zelle unter Glucagon beschleunigt, was eine verstärkte Glucoseaufnahme der Fettzelle zur Bildung von Alpha-Glycerophosphat bzw. Glycerin zur Folge hat (LÖFFLER et al (98), VAUGHN (177a), FROESCH et al (48). Die Neusynthese von Fettsäuren ist jedoch unter den Bedingungen stark erhöhter intrazellulärer unveresteter Fettsäurespiegel kompetitiv gehemmt. Kompliziert werden die Vorstellungen über die Wirkungsweise von Glucagon in der Fettzelle noch dadurch, daß Glucagon durch seinen insulinfreisetzenden und hyperglykämisierenden Effekt ebenfalls indirekt in den Fettstoffwechsel eingreift. Glucose und Insulin hemmen die Lipolyse.

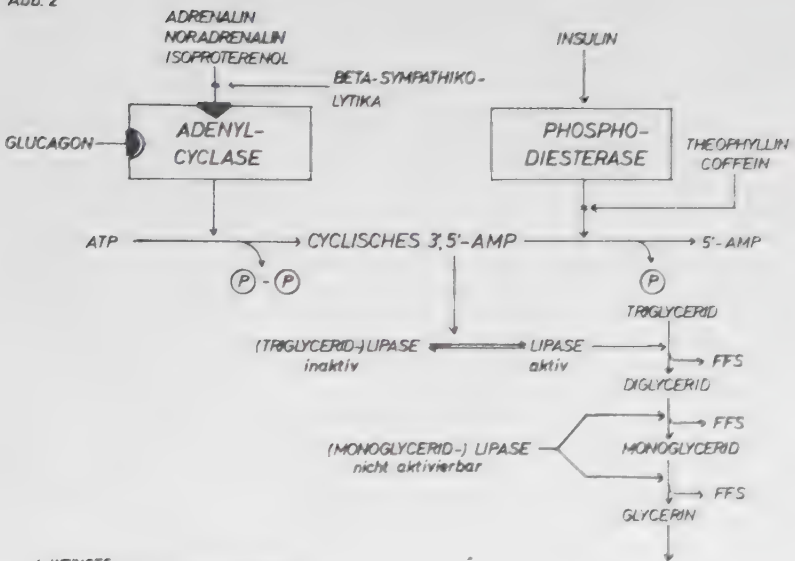
Angesichts dieser komplexen Reaktionsverhältnisse in der Fettzelle, die durch Glucagon direkt und indirekt beeinflußt werden, ist eine Veränderung der freien Fettsäuren im Serum ohne Aussage über die tatsächlich abgelaufene Reaktion. Die widersprüchlichen Aussagen lassen sich damit zwanglos erklären, da die Nettobilanz der freien Fettsäuren im peripheren Blut von zahlreichen komplexen Mechanismen abhängt, deren Einzelaktivität in jedem Augenblick die Nettobilanz entscheidend verändern kann.

2. Herzkreislaufwirkungen von Glucagon

2. 1. Glucagonwirkung auf die Kontraktilität des Myokards

Seit 1960 FARAH und TUTTLE die Herzkreislaufwirkung von Glucagon un-

Abbildung 2



nach WEINGES
Biochemie u. Klinik, Thieme Stuttgart (1968)

Abbildung 2: Wirkungsweise von Glucagon auf den Fettstoffwechsel. Freisetzung der Wirkkonzentration des zyklischen 3', 5'AMP, sowie dessen hypothetische Wirkung auf den Fettstoffwechsel.

tersuchten, konnte in mehreren Arbeiten die damals zum ersten Mal festgestellte gesteigerte Kontraktilität an mehreren Versuchsmodellen bestätigt werden.

Am isolierten Papillarmuskel von Katzen konnten die Arbeitsgruppen GLICK et al (51), SPILKER (156) und GOLD et al (52) eine Steigerung der Kontraktilität nach Glucagon feststellen. Diese Kontraktilitätszunahme wurde ausgewiesen durch Erhöhung der von den Muskelpräparationen aktiv entwickelten Spannung. Gleichzeitig nahm die Geschwindigkeit der aktiv entwickelten Spannung (dF/dt) zu, ohne daß jedoch die Zeit signifikant verkürzt wurde, die der Muskel zur Entwicklung der maximalen Spannung benötigt. GLICK et al (51) stellte zusätzlich eine Verlagerung der Kraft - Geschwindigkeitsbeziehung nach rechts und oben fest mit einem Anstieg der maximalen isometrischen Spannungsentwicklung und einer Vergrößerung der maximalen isotonischen Verkürzungsgeschwindigkeit. Dieser empfindlichste Parameter der Kontraktilitätserhöhung (BRAUNWALD (21) zeigte sich also unter Glucagon als im Sinne einer vergrößerten Kontraktilität verändert. Die Dosis - Antwortkurven bezogen auf die erreichte aktive Spannung zeigten dabei vergleichbare Ergebnisse bei allen 3 Arbeitsgruppen. GOLD et al (52) konnten weiterhin demonstrieren, daß dieses oben beschriebene Verhalten der isolierten Papillarmuskeln von Katzen von der vorbestehenden kardialen Situation der Tiere entscheidend abhängig war. Nach experimenteller Stenosierung der A. pulm. durch einen operativen Eingriff wurden einige Tage nach der Operation bei Rechtsherzkatheterisierung veränderte Druckwerte im Sinne einer Rechtsherzinsuffizienz erhalten. Die 30 Minuten nach der akuten Rechtsherzdekompensation entnommenen Papillarmuskeln zeigten normale Werte nach Glucagon, verglichen mit Papillarmuskeln, die von nicht insuffizienten Katzenherzen entnommen wurden. Die Papillarmuskeln der chronisch rechtsherzinsuffizienten Katzen zeigten jedoch keinen positiv inotropen Effekt nach Glucagon.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kam LUCCHESI (101) und ANTONACCIO et al (4) bei isolierten Papillarmuskeln von Hunden. Glucagon steigerte auch hier konzentrationsabhängig die isometrisch entwickelte Spannung. Die Befunde sind dabei den bei isolierten Papillarmuskeln von Katzen erhobenen Werten vergleichbar.

Zusätzlich konnten ANTONACCIO et al (4) zeigen, daß andere positiv inotrope Substanzen wie Theophyllin, Digitalis, Isoproterenol, Prostaglandin E 1 und Ca-Ionen mit der Glucagonwirkung interferieren. Relativ hohe Konzentrationen von Theophyllin und Digitalis behindern die maximale Spannungsentwicklung isolierter Papillarmuskeln des Hundeherzens nach Glucagon und können sie unter Umständen ins Gegenteil umschlagen lassen. Niedrige Konzentrationen dieser beiden positiv inotropen Substanzen beeinflussen die Glucagonwirkung jedoch nicht. Weiterhin verminderten hohe Glucagondosen die Wirkung von Isoproterenol auf den gleichen Parameter. Keine gegenseitige Wirkungsbeeinflussung konnte für Glucagon und Prostaglandin E 1 und Ca-Ionen festgestellt werden. SPILKER (156) konnte jedoch keine Wirkungsbeeinflussung von Glucagon mit Theophyllin, Noradrenalin und Digitalis feststellen. Allerdings wurden nur niedrige Konzentrationen dieser drei positiv inotropen Substanzen verwandt, Bereiche, die auch bei ANTONACCIO et al (4) keine wesentliche Interaktion zeigten. Weiterhin wurden von SPILKER als Untersuchungsobjekt freipräparierte linke Vorhöfe von Meerschweinchen verwandt. Ein Vergleich beider Arbeiten ist demnach vom Untersuchungsob-

jekt her schon nicht möglich, besonders, da offenbar im Wirkungsmechanismus von Glucagon zwischen beiden Tierspezies erhebliche Unterschiede zu bestehen scheinen (MIELKE (118) und ENTMAN (42).

Die positiv inotrope Wirkung von Glucagon ließ sich jedoch auch an isolierten Meerschweinchenvorhöfen nachweisen. Sowohl SPILKER (156) als auch MIELKE et al (118) erhielten konzentrationsabhängige Steigerungen der isometrischen Spannungsentwicklung.

Die Versuchsergebnisse am intakten anaesthetisierten Hundeherzen zeigten übereinstimmend einen Anstieg der maximalen linksventrikulären Spannungsentwicklung (LV dp/dt max.) bei gleichzeitigem Absinken des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP) (GLICK et al (51), REGAN et al (136), FRICKE et al (47), MANCHESTER et al (112), STEINER et al (160) sahen einen Anstieg von LV dp/dt max ohne jedoch den linksventrikulären enddiastolischen Druck zu messen. SATTLER et al (148) erhielten ähnliche Werte bei intakten anaesthetisierten Katzenherzen mit vergleichbarem Anstieg von LV dp/dt max und allerdings unverändertem LVEDP. Weitere direkte Parameter der erhöhten myokardialen Kontraktionskraft nach Glucagon wurden durch Dehnungsmeßstreifen ermittelt, die direkt auf den linken Ventrikel des Hundeherzens aufgenäht wurden (KATZ et al (72), MOIR et al (119), DENNEY et al (32), LUCCHESI (100).

Der Wiederanstieg des nach experimentellem akuten Myokardinfarkt abgefallenen LV dp/dt max ist ebenfalls als ein Zeichen positiv inotroper Wirkung zu werten (PURI et al (132), MATLOFF et al (113). Unter diesen Bedingungen fanden PURI et al (132), daß der LVEDP nach Glucagon im Vergleich zu den erhöhten Werten während des Infarktes absank. MATLOFF et al (113) konnten jedoch keine Änderung des im Infarktereignis erhöhten LVEDP nach Glucagon feststellen. Die Arbeitsgruppe MATLOFF et al (113) vermochte die hämodynamischen Effekte von Glucagon im akuten Myokardinfarkt durch intraaortale Gegenpulsation weiterhin günstig zu beeinflussen. Dabei sanken die Werte für LV dp/dt max etwas ab, die im Infarkt erhöhten Werte von LVEDP zeigten jedoch ebenfalls eine absinkende Tendenz. Durch Aufnähen eines Dehnungsmeßstreifens auf den Infarktbereich und den nicht infarzierten Bereich des Ventrikelmyokards konnten PURI et al (132) eine Zunahme der Kontraktilität des nicht infarzierten Bezirkes nachweisen. Als Parameter dienten ihnen die Rechts- und Aufwärtsverlagerung der Kraft-Geschwindigkeitsbeziehung des nicht infarzierten Myokards bei signifikantem Anstieg der Verkürzungsgeschwindigkeit der Muskelfasern und Anstieg des linksventrikulären Druckes. Letzter Parameter änderte sich jedoch nicht signifikant. Gemessen wurde zu gleichen Zeitpunkten der Ventrikelaktion vor, während und nach dem Infarkt. Die paradoxe systolische Dehnung des Infarktgebietes blieb auch nach Glucagon bestehen.

Beim nicht anaesthetisierten Hund konnten KUMAR et al (81) die positiv inotrope Wirkung von Glucagon ebenfalls nachweisen. Eine Stunde nach experimentellem Infarkt am nicht anaesthetisierten Hund zeigte eine Glucagoninjektion eine Besserung der hämodynamischen Parameter, die durch den akuten Myokardinfarkt verändert waren. Der gegenüber der Kontrollperiode erhöhte LVEDP fiel signifikant ab bei Anstieg des Herzminutenvolumens ohne weiteren Abfall des während des Infarktes abgesunkenen Schlagvolumens. In der Heilungsphase sieben Tage nach diesem experimentellen Infarkt zeigte Glucagon die gleichen Effekte.

Der bei allen Autoren übereinstimmend festgestellte Anstieg des Herzminutenvolumens (FARAH et al (46), FRICKE et al (47), BOWER et al (20), GUILLEN et al (63), MANCHESTER et al (112), KUMAR et al (81), DENNEY et al (32), KIRSH et al (74) kann nur als Parameter der erhöhten Kontraktilität gelten, wenn gleichzeitig der LVEDP absinkt (FRICKE et al (47), MANCHESTER et al (112), KUMAR et al (81) oder gleichzeitig das Schlagvolumen zunimmt (BOWER et al (20), GUILLEN et al (63)).

Zusammenfassend läßt sich also übereinstimmend eine positiv inotrope Wirkung von Glucagon am isolierten Herzmuskelpräparat der Katze und des Hundes sowie am "open chest"-Präparat, an narkotisierten und nicht narkotisierten Hunden feststellen.

Demgegenüber wird der positiv inotrope Effekt des Glucagons beim Menschen weniger einheitlich beurteilt. Abhängig von der jeweiligen klinischen Situation des Patienten sahen mehrere Autoren zum Teil gegensinnige Effekte. Die maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit LV dp/dt max. wurde nach Glucagon von einigen Autoren erhöht gesehen (KLEIN et al (75) bei 5 Pat., PARMLEY et al (125) bei 11 Pat., MURTAGH et al (122) bei 6 Pat., WILLIAMS bei 13 Pat. (189). LINHART et al (94) konnten einen Anstieg der rechtsventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit bei 8 Pat. feststellen. Alle Befunde wurden während diagnostischer Herzkatheterisierung des linken bzw. rechten Herzens erhoben. Die Patienten hatten größtenteils Herzfehler der Klassen I bis II entsprechend der New York Heart Association und wurden vor Beginn der diagnostischen Maßnahmen sediert. Zum zeitlichen Ablauf dieser Untersuchungen ist festzustellen, daß die Effekte von Glucagon auf die links- bzw. rechtsventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit nach der Glucagongabe nur sehr kurz nachweisbar waren. Von WILLIAMS et al (189) wurden nur signifikant erhöhte Werte von LV dp/dt max. 5 min p. i. gefunden, 3 Pat. zeigten sogar während dieses mittleren Maximaleffektes erniedrigte Werte. MURTAGH et al (122) konnten nur in der 2. Minute p. i. signifikant erhöhte Werte nachweisen, während 5 min p. i. LV dp/dt max. zwar noch erhöhte Werte zeigte, die jedoch das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ nicht mehr erreichten. PARMLEY et al (125) sahen erhöhte Werte noch 7 bis 8 Minuten nach einer Bolusinjektion von 3 bis 5 mg Glucagon. KLEIN et al (75) konnten nur signifikant erhöhte Werte von LV dp/dt max. 5 min p. i. ($p < 0,01$) feststellen. Diesen Ergebnissen stehen die Befunde von ARMSTRONG et al (6) entgegen, die bei 10 Pat. keinen signifikanten Anstieg von LV dp/dt max in den ersten 10 min. nach der Injektion sahen. Übereinstimmend waren die Änderungen der Druckanstiegsgeschwindigkeit geringer als bei Hunden (KLEIN et al (75), PARMLEY et al (125)).

Entscheidend für die Beurteilung der inotropen Wirksamkeit von Glucagon ist jedoch der Zeitpunkt der Messung, sowie die klinische Ausgangssituation der Patienten. Die links- bzw. rechtsventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit scheint nach den vorliegenden Befunden innerhalb der ersten 2 min. p. i. signifikant anzusteigen, während 5 min. p. i. die anfangs erhöhten Werte wieder langsam abfallen. Die widersprüchlichen Befunde zu diesem Zeitpunkt sind damit durch die Wahl des Augenblickes der Messung erklärt. Je nach Zusammensetzung des Patientenkollektivs wurden noch

signifikant erhöhte Werte 5 min. p. i. gemessen (PARMLEY et al (125), WILLIAMS et al (189), KLEIN et al (75), oder aber zwar erhöhte Werte, die jedoch das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ nicht mehr überschritten (ARMSTRONG et al (6), MURTAGH et al (122). 10 Minuten p. i. zeigten sich die Werte von LV dp/dt max. übereinstimmend nicht mehr signifikant verändert gegenüber den Ausgangswerten vor Glucagon.

Übereinstimmend wird festgestellt, daß das Herzminutenvolumen durch Glucagon vergrößert wird. Dies trifft sowohl für die akute Herzinsuffizienz und den kardiogenen Schock zu (MURTAGH et al (122), EDDY et al (38), DIAMOND et al (33), DIAMOND et al (34), KLEIN et al (75), LINHART et al (94), MURTAGH et al (122), POLUMBO et al (129), GREENBERG et al (58), WESTLIE et al (184), AMSTERDAM et al (3), HAMER et al (65), WAREMBOURG et al (178), ARMSTRONG et al (6), WILLIAMS et al (189). Unter diesen Bedingungen des sogenannten "low cardiac output state" nach Herzoperationen ließ sich ebenfalls durch Glucagon das Herzminutenvolumen steigern (VAUGHN et al (177), RATTI et al (135), PARMLEY et al (126).

Der LVEDP zeigte sich unter diesen Bedingungen unverändert (PARMLEY et al (125), KLEIN et al (75), WILLIAMS et al (189), AMSTERDAM et al (3). Eine Senkung des LVEDP ließ sich nach diesen Untersuchungen beim Menschen im Gegensatz zum Tier nicht nachweisen.

Neben der erhöhten Herzfrequenz zeigte sich bei einigen Arbeitsgruppen das Schlagvolumen gleichfalls vergrößert (KLEIN et al (75), MURTAGH et al (122), EDDY et al (38), DIAMOND et al (33), DIAMOND et al (34), GREENBERG et al (58), HAMER (65), WAREMBOURG et al (178), STAUCH et al (158). Andere Autoren sahen jedoch das Schlagvolumen unverändert (PARMLEY et al (125), LINHART et al (94), POLUMBO et al (129), ARMSTRONG et al (6), WILLIAMS et al (189) oder sogar leicht verringert (STAUCH et al (158). Ein Anstieg des Herzminutenvolumens ist damit bei diesen Arbeitsgruppen auf die erhöhte Frequenz allein zurückzuführen und damit nicht Ausdruck einer Kontraktilitätssteigerung.

Wie sehr die klinische Situation der einzelnen Patienten bei der Beurteilung der inotropen Wirkung von Glucagon zu berücksichtigen ist, geht aus der Arbeit von ARMSTRONG et al (6) hervor. Diese Arbeitsgruppe konnte zeigen, daß Glucagon das Herzminutenvolumen bei Patienten mit Herz-erkrankungen der funktionellen Klasse I bis II der New York Heart Association signifikant steigerte, während das Herzminutenvolumen bei Patienten der Klassen III und IV keine signifikante Änderung nach Glucagon zeigte. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war dabei deutlich signifikant. Die Herzfrequenz wurde in beiden Gruppen signifikant gesteigert, in der ersten im Mittel jedoch stärker, während das Schlagvolumen in der ersten Gruppe im Mittel unverändert blieb, in der zweiten Gruppe geringfügig, jedoch nicht signifikant abfiel.

Die Beurteilung des erhöhten Herzminutenvolumens als indirekter Parameter der inotropen Wirkung von Glucagon ist somit schwierig. Abhängig von der klinischen Situation läßt sich ein Anstieg des HMV im "low cardiac output state" als Parameter der positiv inotropen Wirkung von Glucagon ansehen, da übereinstimmend gleichzeitig auch das Schlagvolumen ansteigt (PARMLEY et al (126), VAUGHN et al (177), RATTI et al (135), GREGORY

et al (62). Ebenso sind die mit dem Anstieg des HMV größer werdenden Schlagvolumina nach Glucagon unter den Bedingungen der akuten Insuffizienz nach Herzinfarkt und cardiogenem Schock zu werten (MURTAGH et al (122), EDDY et al (38), DIAMOND et al (33), DIAMOND et al (34). Bei der chronischen Herzinsuffizienz scheint die Steigerung des Herzminutenvolumens je nach Verhalten des Schlagvolumens teilweise eine Folge der Kontraktilitätssteigerung, teilweise eine reine Folge der gleichzeitig beobachteten Frequenzsteigerung zu sein. Inwieweit das erhöhte Herzminutenvolumen Reaktion auf den veränderten peripheren Gesamtwiderstand ist, soll in einem der folgenden Kapitel erörtert werden.

Ein weiterer indirekter Parameter der Kontraktilität, die mittlere systolische Auswurfrate SER, als Quotient aus Schlagvolumenindex und systolischer Auswurfzeit, wurde je nach klinischer Situation verändert. Im "low cardiac output state" und während der akuten Herzinsuffizienz und cardiogenem Schock wurde SER signifikant vergrößert (PARMLEY et al (126), DIAMOND et al (33), während sich bei der chronischen Insuffizienz dieser Parameter unverändert zeigte (PARMLEY et al (125), POLUMBO et al (129), WILLIAMS et al (189).

2. 2. Glucagonwirkung auf Reizbildung und Reizleitung

Glucagon hat im Tierversuch einen ausgeprägten positiv chronotropen Effekt. Sowohl beim intakten Hundeherzen (GLICK et al (51), LUCCHESI (100), WHITEHOUSE et al (185), REGAN et al (136), FARAH et al (46), KATZ et al (72), FRICKE et al (47), MOIR et al (119), BOWER et al (20), BACHE et al (9), GUILLEN et al (63), MANCHESTER et al (112), MADAN (111), DENNEY et al (32), KUMAR et al (81), MATLOFF et al (113), ROWE (142), PURI et al (132), HURWITZ (68), als auch beim intakten Herzen der Katze (SATTTLER et al (148), FARAH et al (46), sowie Meerschweinchen und Ratten (FARAH et al (46). Dieser positiv chronotrope Effekt von Glucagon, der übereinstimmend bei allen Autoren im Tierversuch gesehen wurde, war unabhängig von der experimentellen Situation der Tiere. Sowohl unter den Bedingungen des akuten Myokardinfarktes (PURRI et al (132), MATLOFF et al (113), MADAN (111), KUMAR et al (81), sowie in der Heilungsphase nach akutem Myokardinfarkt (KUMAR et al (81) steigerte Glucagon die Herzfrequenz. Die gleiche Beobachtung wurde auch unter den Bedingungen des Endotoxin-Schockes (GUILLEN et al (63) gemacht. Sowohl unter Narkose, wie bei den meisten der oben genannten Autoren, als auch bei nicht anaesthesierten Hunden (KUMAR et al (81), BACHE et al (9) konnte dieser Effekt festgestellt werden. Die Art der Narkose selbst beeinflusst ebenfalls nicht den positiv chronotropen Effekt von Glucagon (GILES et al (50).

Die Beobachtung, daß Glucagon vor allem im Vergleich zu den Katecholaminen keine Arrhythmien erzeugt (GLICK et al (51), führte zu einer Reihe weiterer Untersuchungen. Wesentlich waren dabei vor allem die Untersuchungen, die die Wirkung des Pankreashormones auf die AV-Überleitung zum Inhalt hatten. Nach diesen Arbeiten verkürzt Glucagon stark die atrioventrikuläre Überleitungszeit (WHITSITT et al (186), STEINER et al (160). Letzte Arbeitsgruppe konnte bei konstanter Vorhofstimulation - eine Beeinflussung durch den gleichzeitig vorhandenen positiv chronotropen Effekt

von Glucagon wurde damit ausgeschaltet - eine Verkürzung der direkt gemessenen AV - Überleitungszeit feststellen. Die Ableitungselektroden lagen bei diesen Hundeversuchen im Ventrikel über dem Hiss'schen Bündel. Es ließ sich aber durch diese Versuche der genaue Wirkungsort von Glucagon nicht spezifizieren. Glucagon kann sowohl über eine Vergrößerung der Überleitungsgeschwindigkeit im AV-Knoten selbst, wie im Hiss'schen Bündel wirken.

Indirekte Befunde deuten jedenfalls auf eine Wirksamkeit von Glucagon im AV-Knoten hin. STEINER et al (160) zeigten, daß die maximale Stimulationsfrequenz der Vorhöfe bei Hunden, bei der die Ventrikel dieser Reizfrequenz in einer 1 : 1 Überleitung folgen konnten, durch Glucagon gesteigert werden konnte. Dieser Befund läßt sich als ein Hinweis auf die Verkürzung der funktionellen Refraktärzeit des AV-Knotens durch Glucagon deuten.

Direkte elektrophysiologische Messungen im normalen Herzmuskelgewebe bei Hunden zeigten folgendes Ergebnis: Glucagon verminderte bei Hunden die maximale Anstiegsgeschwindigkeit, also die Phase O des transmembranalen Aktionspotentials in Papillarmuskelzellen von Hunden (GREENSPAN et al (60), LÜDERITZ et al (103). Die gesamte Dauer des Aktionspotentials von Herzmuskelzellen wurde durch Glucagon verlängert (LÜDERITZ et al (103), ROSS (140). Die Refraktärzeit von normalem Herzmuskelgewebe scheint diesen Befunden zufolge eher verlängert zu werden. GREENSPAN et al (60) konnten demgegenüber keine Verlängerung der Gesamtdauer des Aktionspotentials feststellen bei einer signifikant vorhandenen Verkürzung der Phase 2 des Aktionspotentials.

Die Wirkung von Glucagon auf die "Automatizität" des Ventrikelmyokards wird gleichfalls uneinheitlich beurteilt. Automatizität muß hierbei wohl als die Frequenz der Automatiezentren des Ventrikels gedeutet werden, die im Normalfall, bei normaler Reizbildung und Reizleitung, von der weit höheren Frequenz des Sinusknotens überdeckt werden. Die Tätigkeit dieser Zentren fällt unter Normalbedingungen in die Refraktärzeit der übergeordneten rascheren Zentren. Eine Frequenzerhöhung dieser unterschwellig aktiven Zentren führt zu einer Interferenz mit dem übergeordneten Zentrum und damit zur Extrasystolie.

Methoden zur experimentellen Messung dieser Automatizität sind die Bestimmung der sogenannten "vagal escape time", die Zählung der Extrasystolen während einer 30 Sekunden dauernden Vagusstimulation und der experimentelle komplette Herzblock, der die gegenseitige Beeinflussung supraventrikulärer und ventrikulärer Automatiezentren unterbindet. Die "vagal escape time" ist definiert als die Zeit, die nach Blockierung des Sinusknotens durch Vagusstimulation vergeht, bis die erste ventrikuläre Extrasystole auftritt. Diese "vagal escape time" wurde durch Glucagon nicht signifikant verändert (STEINER et al (160), MADAN (110). Ebenso wurde die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen während 30 Sekunden Vagusstimulation durch Glucagon nicht signifikant vergrößert (STEINER et al (160), COHN et al (29), MADAN (110). Diesen Ergebnissen stehen die Befunde von WILKERSON et al (188) entgegen. Sie stellten zwar ebenfalls bei Hunden mit normalem AV-Überleitungssystem keine signifikante Veränderung der "vagal escape time" durch Glucagon fest. Ebenso sahen sie die Anzahl der ventrikulären ES während 30 Sekunden Vagusstimulation nicht verändert bei grenzwertigem Abfall

der Zeit, die notwendig war, bis 10 ES auftraten. Wurde jedoch die Herzfrequenz durch Vorhofstimulation vor und nach Gabe des Pankreashormones gleich gehalten, zeigten sich jedoch diese drei Größen entsprechend erhöhter Automatizität verändert. Die "vagal escape time" wurde signifikant verkürzt bei konstanter Frequenz vor und nach Glucagon, die Anzahl der Extrasystolen während 30 Sekunden Vagusstimulation stieg signifikant. Den Unterschied zu den Ergebnissen der vorgenannten Autoren führten WILKERSON et al (188) darauf zurück, daß der erhebliche positiv chronotrope Effekt von Glucagon die an sich durch dieses Hormon erhöhte Automatizität der Ventrikel überdeckt, so daß sie in den gemessenen Parametern nicht zum Ausdruck kommt.

Ebenfalls im Sinne erhöhter Automatizität sind die Ergebnisse von HURWITZ (68) zu werten, der bei Hunden nach experimentellem kompletten Herzblock sowohl im akuten als auch im chronischen Stadium nach Glucagon einen Anstieg der Ventrikelfrequenz sah. WILKERSON et al (188) bestätigten diese Beobachtung für den akuten experimentellen Herzblock. Diesem stehen die Befunde von STEINER et al (160) entgegen, die auch im akuten experimentellen Herzblock nur eine sehr geringfügige Erhöhung der idioventrikulären Frequenz bei erheblichem Anstieg der Sinusfrequenz sahen.

Die These, daß Glucagon durch seinen erheblichen positiv chronotropen Effekt am Hundeherzen eine an sich vorhandene erhöhte Automatizität überdeckt, wird bestätigt durch die Versuchsergebnisse bei der Anwendung von Glucagon bei Digitalis-induzierter ventrikulärer Arrhythmie. Glucagon konnte zwar in allen Arbeiten die Digitalis-induzierte ventrikuläre Arrhythmie wieder in Sinusrhythmen umwandeln. Es war jedoch auch immer eine gegenüber der Frequenz der ventrikulären Arrhythmie erhöhte Sinusfrequenz festzustellen (COHN et al (29), EINZIG et al (39), DENNEY et al (32), PRASAD et al (130). Zusätzlich fiel die Umkehrung der ventrikulären Arrhythmie in Sinusrhythmus mit dem Beginn des Frequenzanstiegs zusammen (DENNEY et al (32).

Glucagon scheint somit beim Hund seinen antiarrhythmischen Effekt dadurch zu entfalten, daß die erhöhte Reizüberleitung von den Vorhöfen auf die Ventrikel durch erhöhte Sinusknotenfrequenz jeden ventrikulären Eigenrhythmus unterbindet.

Diesem sicherlich vorhandenen indirekten antiarrhythmischen Effekt von Glucagon ist jedoch unbedingt noch eine weitere frequenzunabhängige antiarrhythmische Eigenschaft hinzuzufügen. LUCCHESI et al (101) konnten demonstrieren, daß Glucagon nach experimentellem Herzinfarkt durch Ligation des ramus descendens der A. coronaria sin. die Anzahl der spontanen ventrikulären Extrasystolen erheblich senkte. Ein Vergleich der Wirkung von Adrenalin und Glucagon 48 und 72 Stunden nach dem Infarkt führte zu folgendem Ergebnis: Das Pankreashormon senkte die Rate der spontan auftretenden ventrikulären ES sowohl gegenüber den Kontrollwerten nach dem Infarkt, als auch ganz besonders stark gegenüber der Anzahl der ventrikulären ES unter Katecholaminwirkung. Beachtenswert vor allem wegen der vorausgehenden Feststellung ist die Tatsache, daß die Herzfrequenz durch Glucagon nicht gegenüber den Kontrollwerten erhöht war. Die Tatsache, daß Adrenalin sowohl die Herzfrequenz erhöhte, als auch eine wesentlich höhere

Rate ventrikulärer ES bewirkte, unterstützt nur die Auffassung einer antiarrhythmischen Wirkung von Glucagon. Eine erhöhte Herzfrequenz kann nämlich schon per se Arrhythmien überdecken. Die gleiche Beobachtung konnte auch MADAN (111) machen, der am 2. Tag nach experimentellem Herzinfarkt eine starke Verminderung der ventrikulären Extrasystolen durch Glucagon ohne signifikanten Frequenzeffekt bei nicht anaesthetisierten Hunden feststellen konnte.

Zusammenfassend läßt sich also der Schluß ziehen, daß Glucagon am Hundeherzen 1. die Sinusknotenfrequenz erheblich steigert, 2. Die Überleitungszeit verkürzt, 3. die Frequenz der ventrikulären Automatiezentren steigert, wobei ihre Frequenzsteigerung weit weniger ausgeprägt ist als die Steigerung der Sinusknotenfrequenz, 4. frequenzunabhängige antiarrhythmische Eigenschaften entfaltet und 5. die maximale Anstiegsgeschwindigkeit des transmembranalen Aktionspotentials der Herzmuskelzelle im Sinne antiarrhythmisch wirksamer Substanzen vermindert.

Die meisten Autoren berichten, daß beim Menschen die Herzfrequenz nach Glucagon ansteigt. Der Frequenzanstieg erreicht dabei jedoch bei weitem nicht die bei Tieren beobachteten Werte (PARMLEY et al (125), KLEIN et al (75), LINHART et al (94), LEFEBVRE et al (88), RATTI et al (135), PARMLEY et al (126), VAUGHN et al (177), GREGORY et al (62), MURTAGH et al (122), EDDY et al (38), DIAMOND et al (33), POLUMBO et al (129), GREENBERG et al (58), HAMER (65), ARMSTRONG et al (6), WILLIAMS et al (189), AMSTERDAM et al (3), STAUCH et al (158). Der Maximaleffekt zeigte sich je nach Zeitpunkt der ersten Messung bis zu 5 Minuten p. i. bei einer Gesamtdauer von bis zu 20 Minuten nach der Injektion. Die Größe des Frequenzeffektes lag im Mittel bei etwa 10 % der Ausgangsfrequenz. Teilweise abhängig von der klinischen Situation der Patienten mit erheblich variierender Ausgangsfrequenz wurden auch keine Frequenzanstiege beobachtet (DIAMOND et al (34), BERNARD et al (13), TIMMIS et al (175), WESTLIE et al (184), WAREMBOURG et al (178), RUDOLPH et al (143), oder sogar Frequenzverlangsamungen registriert (VANDER ARK et al (176), ROBERT et al (138). VANDER ARK et al (176) z. B. untersuchten die Wirkung von Glucagon bei einem Patientenkollektiv von 16 Personen, wobei sich 11 Patienten im cardiogenen Schock befanden. Die mittlere Ausgangsfrequenz bei dieser Arbeitsgruppe war deshalb mit 107 Schlägen pro Minute sehr hoch. Unter diesen Bedingungen zeigte Glucagon keinen weiteren Frequenzanstieg, sondern einen statistisch signifikanten Abfall der Herzfrequenz entsprechend der gebesserten klinischen Situation bei 13 dieser Patienten. Die Beobachtung einer unveränderten Herzfrequenz nach Glucagon bei WESTLIE et al (184) ist durch die Zusammenstellung des Patientenkollektivs erklärbar. Von den 14 Patienten hatten 8 Pat. Vorhofflimmern. Die niedrige Ausgangsfrequenz um im Mittel 68 Schlägen pro Minute und der nicht signifikante Anstieg auf 72 Schläge pro Minute ist damit erklärt, zumal die ersten Messungen erst 5 bis 15 Minuten nach der Glucagoninjektion gemacht wurden.

Zur Wirkung von Glucagon auf die myokardiale Irritabilität sowie zur Anwendbarkeit bei bestimmten Rhythmusstörungen des Menschen liegen aus der Literatur überwiegend nur Einzelbeobachtungen vor. AVENHAUS et al (7) untersuchten die Wirkung von Glucagon bei 9 Patienten

mit bradykarden Rhythmusstörungen, wobei 4 Patienten einen totalen AV-Block hatten. Vorhof- und Kammerfrequenz stiegen nach Glucagon nicht signifikant an. Die effektive Refraktärzeit nahm unter gleichbleibender Reizfrequenz des Schrittmachers nach Glucagon signifikant zu. Die funktionelle oder effektive Refraktärzeit wurde in diesen Versuchen mit gepaarter Stimulation bei verschiedenen konstanten Grundfrequenzen bestimmt. Die praeautomatische Pause, die Zeit, die von der Unterbrechung der künstlichen Stimulation bis zum Auftreten eines natürlichen Ersatzrhythmus vergeht, nahm bei den 4 Patienten mit totalem AV-Block signifikant zu. Die Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen während gepaarter Stimulation wurde jedoch durch Glucagon nicht gesteigert. KONES (79) berichtet über einen Fall einer 86-jährigen Patientin mit akutem totalen AV-Block. Unter Glucagoninfusion von 5 mg/h wurde der AV-Block in eine Sinusbradykardie mit erhöhter Frequenz überführt bei gleichzeitigem Blutdruckabfall, Anstieg der Diurese und verstärkter Natriumausscheidung. LVOFF et al (104) konnten bei 3 Patienten mit akutem kompletten AV-Block nach Myokardinfarkt eine Rückkehr in normale Überleitung unter Glucagon beobachten. Gleichzeitig besserte sich die klinische Symptomatik der bestehenden schweren Herzinsuffizienz. Bei 2 Pat. mit akutem AV-Block ohne Myokardinfarkt ließ sich unter 24stündiger Glucagoninfusion jedoch kein Übergang in normale Überleitung erzeugen. Ebenso ließ sich durch Glucagon bei 2 Patienten mit Digitalis-induzierter Bradyarrhythmie kein Normalrhythmus erzeugen, entgegen den Befunden beim Tier. KONES (80) konnte in seiner Studie der Glucagonwirkung bei 19 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei 5 Pat. eine Verringerung der ventrikulären ES feststellen. Ein Verschwinden von mehreren aufeinanderfolgenden Salven von 6 bis 8 ventrikulären ES konnte er bei einem Patienten, sowie die Verkürzung eines AV-Blockes in normale PQ-Intervalle bei einem anderen Patienten beobachten.

Weiterhin sind die von zahlreichen Autoren aufgeführten Beobachtungen zu erwähnen, daß unter Glucagon trotz erhöhter Irritabilität des Myokards unter bestimmten klinischen Bedingungen keine weitere Steigerung der Automatizität zu beobachten war. Diese Befunde wurden während und kurz nach offener Herzchirurgie (VAUGHN et al (177), RATTI et al (135), PARMLEY et al (126), sowie unter den Bedingungen des akuten Herzinfarktes mit oder ohne konsekutiven cardiogenen Schock erhoben (MURTAGH et al (122), EDDY et al (38), WILCKEN et al (187), VANDER ARK et al (176), LVOFF et al (104), KONES (80), DIAMOND et al (33), WAREMBOURG et al (178), ROBERT et al (138). Dieser antiarrhythmische Effekt von Glucagon wurde nicht durch starke Frequenzeffekte indirekt erzeugt. Der gleichzeitige Frequenzeffekt war im Vergleich zu den Befunden in den Tierversuchen unbedeutend, bei einigen Arbeitsgruppen zeigte sich sogar ein Frequenzabfall (VANDER ARK et al (176), ROBERT et al (138).

Zusammenfassung: 1. Glucagon beschleunigt die Vorhoffrequenz beim Menschen in weit weniger starkem Ausmaß als beim Tier, d. h. um etwa 10 % der Ausgangsfrequenz. Die klinische Ausgangssituation mit der entsprechenden Ausgangsfrequenz ist entscheidend. 2. Die Frequenz der sekundären und tertiären Automatiezentren wird nicht beeinflusst. 3. Die effektive Refraktärzeit wird eher verlängert. 4. Glucagon hat einen unspezifischen frequenzunabhängigen antiarrhythmischen Effekt.

2. 3. Glucagonwirkung auf periphere Gefäße, peripheren Gesamtwiderstand und Blutdruck

Die Mehrzahl der Autoren sah nach Glucagon einen signifikanten Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes beim Hund (LEFEBVRE et al (88), KATZ et al (72), BOWER et al (20), GUILLEN et al (63), ROWE et al (142), DENNEY et al (32), MADAN (111), KUMAR et al (81), PRASAD et al (130), LUCCHESI et al (100). Ebenfalls signifikante Abfälle des mittleren arteriellen Blutdruckes wurden bei Katzen beobachtet (ROSS (140), sowie bei Ratten (LEFEBVRE et al (88). Einige Autoren sahen auch nicht signifikant veränderte Werte (BACHE et al (9), MANCHESTER et al (112), andere Arbeitsgruppen stellten signifikante Anstiege des systolischen Blutdruckes fest (REGAN et al (136), FRICKE et al (47), STEINER et al (160) LA RAIA et al (82).

Alle Autoren beobachteten übereinstimmend eine Steigerung des Herzminutenvolumens nach Glucagon (FARAH et al (46), FRICKE et al (47), BOWER et al (20), GUILLEN et al (63), MANCHESTER et al (112), KUMAR et al (81), DENNEY et al (32), KIRSH et al (74).

Der periphere Gesamtwiderstand wurde demnach stark vermindert. (GLICK et al (51), BOWER et al (20), BACHE et al (20), GUILLEN et al (63), ROWE et al (142), MANCHESTER et al (112), TIBBLIN et al (174), KUMAR et al (81). Inwieweit es sich bei dieser starken Verminderung des peripheren Widerstandes um eine passive Dilatation der peripheren Gefäße als Folge des erhöhten Herzminutenvolumens oder um eine direkte Wirkung auf die peripheren Widerstandsgefäße handelt, ist schwer zu beurteilen.

Direkte Flow-Messungen ergaben im wesentlichen eine Umverteilung des Blutangebotes in den Bereich der Aa. mesentericae superior et inferior. Der Gefäßwiderstand dieser Gefäße sank nach intra-arterieller Glucagoninfusion bei direkt gemessener Zunahme des Blutstromes und Abfall des arteriellen Mitteldruckes erheblich ab. Hingegen variierten die Gefäßbereiche der Extremitäten, gemessen an der A. femoralis von Hunden und Ratten, von Glucagon nicht beeinflusst zu werden, ebenso wenig wie Gefäße der Nieren (ROSS (141), LEFEBVRE et al (88), TIBBLIN et al (173), TIBBLIN (174), KOCK et al (78). GLICK et al (51) konnten im Gegensatz dazu einen Abfall des Gefäßwiderstandes an Hinterläufen von Katzen feststellen. Der periphere Gefäßwiderstand wurde bei dieser Arbeitsgruppe direkt mit einer Perfusionspumpe bei konstant gehaltenem "flow" ermittelt. Die Wirkung von Glucagon auf den Blutzustrom zur Leber wurde unterschiedlich beurteilt. Die Arbeitsgruppe SHOEMAKER et al (154) sahen eine Zunahme, während ROSS (141) eine Abnahme des arteriellen Blutstromes in der A. hepatica von Katzen sah. TIBBLIN et al (174) beobachteten jedoch stark variierende Ergebnisse. Die Unterschiede scheinen einerseits durch die verschiedenen Methodik beding zu sein (SHOEMAKER et al (154) und ROSS (141), andererseits durch die technischen Schwierigkeiten bei der Anbringung eines flowmeters sowie die Nullpunktbestimmung. Die anatomischen Bedingungen des doppelten Leberkreislaufes sowie die physiologische Autoregulation des arteriellen Blutstromes zur Leber (GREENWAY et al (61) komplizieren die Versuchsanordnung.

Zusammenfassend läßt sich also vorwiegend aus den Versuchen am Hund der Schluß ziehen, daß Glucagon den peripheren Gesamtwiderstand stark senkt bei Absinken des mittleren arteriellen Blutdruckes und Anstieg des Herzminutenvolumens. Inwieweit es sich bei der Verminderung des peripheren Widerstandes um einen zusätzlichen aktiven vasodilatierenden Effekt, um Umverteilungsänderungen des Blutstromes oder um ein Zusammenwirken beider Effekte handelt, läßt sich nicht eindeutig beantworten. Die Größe des Abfalls des peripheren Gesamtwiderstandes läßt eine zusätzliche aktive Nettodilatation der peripheren Widerstandsgefäße vermuten und ist wahrscheinlich nicht nur als passive Reaktion auf ein erhöhtes Herzminutenvolumen zu erklären.

Beim Menschen sind nicht so eindeutige Wirkungen des Pankreashormones auf den Blutdruck zu beobachten. Die Mehrzahl der Autoren beobachtete einen unveränderten mittleren arteriellen Druck (KLEIN et al (75), RATTI et al (135), GREGORY et al (62), TIMMIS et al (175), WILLIAMS et al (189), WESTLIE et al (184), AMSTERDAM et al (3), STAUCH et al (158), WAREMBOURG et al (178). Andere Autoren sahen leichte Anstiege des mittleren arteriellen Druckes (PARMLEY et al (125), LINHART et al (94), LEFEBVRE et al (88), POLUMBO et al (129), GREENBERG et al (58), ARMSTRONG et al (6). Diese Beobachtungen sind natürlich wesentlich von der klinischen Situation der Patienten abhängig. Der während der akuten Herzinsuffizienz und cardiogenem Schock abgefallene Blutdruck wird übereinstimmend durch Glucagon erhöht (PARMLEY et al (125), MURTAGH et al (122), EDDY et al (38), VANDER ARK et al (176), PERRELET et al (127), DIAMOND et al (33), DIAMOND et al (34), TIMMIS et al (175), ROBERT et al (138).

Das Herzminutenvolumen wird beim Menschen einheitlich und unabhängig von der klinischen Situation gesteigert, das Ausmaß dieser Erhöhung ist natürlich ebenfalls wesentlich von der unter bestimmten klinischen Bedingungen veränderten Ausgangssituation abhängig (PARMLEY et al (125), KLEIN et al (75), LINHART et al (94), PARMLEY et al (126), VAUGHN et al (177), RATTI et al (135), MURTAGH et al (122), EDDY et al (38), DIAMOND et al (33), POLUMBO et al (129), GREENBERG et al (58), HAMER (65), ARMSTRONG et al (6), WILLIAMS et al (189), WESTLIE et al (184), AMSTERDAM et al (3), WAREMBOURG et al (178).

Der periphere Gesamtwiderstand wird demnach je nach Verhalten des Blutdruckes und des Herzminutenvolumens nach Meinung der Mehrzahl der Autoren durch Glucagon gesenkt (KLEIN et al (75), LINHART et al (94), MURTAGH et al (122), WAREMBOURG et al (178). In anderen Untersuchungen bleibt er unverändert mit einer statistisch nicht zu sichernden Tendenz zum Abfall (PARMLEY et al (125), VAUGHN et al (177), RATTI et al (135), POLUMBO et al (129), ARMSTRONG et al (6), AMSTERDAM et al (3).

Beim Menschen liegen für den Bereich der Pulmonalgefäße während Herzkatheterisation gewonnene Ergebnisse vor. MURTAGH et al (122) konnten eine statistisch signifikante Senkung des mittleren Druckes in der A. pulmonalis bei 7 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt beobachten. Da in der gleichen Patientengruppe ein signifikanter Anstieg des HMV registriert werden konnte, nahm der Wider-

stand im Bereich des Gefäßgebietes der A. pulmonalis stark ab. Demgegenüber beobachteten die Arbeitsgruppen EDDY et al (38), und WESTLIE et al (184) unveränderte Werte des mittleren Druckes in der A. pulmonalis, sowie des sogenannten "pulmonary wedge pressure" bei geringfügigem Anstieg der Mittelwerte für beide Parameter. Obwohl bei WESTLIE et al (184) das Herzminutenvolumen signifikant zunahm, ließ sich die Senkung des Gefäßwiderstandes für den Bereich der A. pulmonalis nicht statistisch sichern. DIAMOND et al sahen sogar im Gegensatz zu den bisherigen Ergebnissen einen statistisch signifikanten Anstieg des mittleren arteriellen Druckes in der A. pulmonalis bei 6 Patienten nach akutem Myokardinfarkt. Der von dieser Arbeitsgruppe gesehene erhebliche Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes, der sich grenzwertig statistisch sichern ließ, ist auf den erheblichen Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes vorwiegend bei einem Patienten zurückzuführen. Da bei dieser Arbeitsgruppe übereinstimmend ein etwa gleichwertiger Anstieg des "cardiac index" um 24,4 % festgestellt wurde, kann es sich bei diesem Patienten nur um einen exzessiven Anstieg des mittleren Druckes in der A. pulmonalis gehandelt haben. Andererseits ließ sich jedoch bei demselben Patienten keine signifikante Steigerung des enddiastolischen Druckes in der Pulmonalarterie nachweisen, der mit zwei Drittel seiner Größe in den mittleren arteriellen Druck eingeht. Eine Erklärung für die Widersprüchlichkeit dieser Befunde fehlt. Eine klinische Wertung ist bei der geringen Anzahl der Ergebnisse sowie der Diskrepanz der gemessenen Werte nicht möglich.

Der mit Venen-Verschluß-Pléthysmographie gemessene Blutzustrom in den Unterarm bei 7 Patienten zeigte nach intraarterieller Infusion von Glucagon keine Veränderung. Der Blutzustrom in den Unterschenkel bei 3 Patienten zeigte nach intravenöser Injektion von Glucagon einen geringfügigen Abfall des Gefäßwiderstandes bei 2 Patienten unter Verwendung der gleichen Meßmethodik (MURTAGH et al (122)).

Für den Menschen läßt sich also zusammenfassen, daß Glucagon je nach klinischer Ausgangssituation der Patienten entweder den mittleren arteriellen Druck nicht beeinflußt oder den abgefallenen Mitteldruck erhöht. Der periphere Widerstand wird demnach eher gesenkt, wobei sich dieser Abfall nicht immer statistisch sichern läßt. Auch hier ist die jeweilige klinische Ausgangssituation der Patienten entscheidend. Insgesamt sind die Effekte des Pankreashormones auf die peripheren Gefäße wesentlich geringer als im Tierversuch.

2. 4. Glucagonwirkung auf den myokardialen O_2 -Umsatz sowie auf das Coronargefäßgebiet

Zu der wesentlichen Frage, inwieweit durch Glucagon das Coronargefäßgebiet beeinflußt wird und wie der Sauerstoff-Umsatz des Herzens verändert wird, liegen folgende tierexperimentelle Ergebnisse vor:

Der O_2 -Verbrauch des Herzens wird, wie bei einem positiv inotrop und chronotrop wirkenden Medikament zu erwarten ist, nach Beobachtung der meisten Autoren durch Glucagon gesteigert (MOIR et al (119), MANCHESTER et al (112), ROWE et al (142), BACHE et al (9), TERRY et al (172), KUMAR et al (81). MORET et al (120) beobachteten leicht erhöhte Werte des myokardialen Sauerstoffverbrauches, die sich je-

doch nicht statistisch sichern ließen. Die arteriovenöse O_2 -Differenz gemessen als Differenz der Sauerstoffkonzentrationen in der Aorta und im Coronarsinus, zeigte sich nach Glucagon unverändert (MANCHESTER et al (112), ROWE (142). Die O_2 -Sättigung im venösen Coronarsinusblood zeigte sich bei MORET et al (120) sogar leicht erhöht nach Glucagon gegenüber den Kontrollwerten, während sie von MOIR et al (119) erniedrigt gesehen wurde. TIBBLIN (173) konnte an hypovolämischen Hunden zeigen, daß Glucagon das unter Hypovolämie abgesunkene O_2 -Angebot wieder auf Normalwerte steigern konnte bei gleichzeitig erhöhtem Sauerstoffverbrauch auch gegenüber den Kontrollwerten vor der Hämorrhagie.

Die Wirkung des Pankreashormones auf den Coronarkreislauf von Hunden wird von allen Autoren gleich beurteilt. Der Blutstrom in den Coronarien nimmt einheitlich beträchtlich zu (MANCHESTER et al (112), ROWE (142), BACHE et al (9), DENNEY et al (32), TIBBLIN (173), TIBBLIN et al (174), KUMAR et al (81), TERRY et al (172), MORET et al (120).

Der mittlere Druck in der Aorta nimmt nach Glucagon ab (MANCHESTER et al (112), ROWE (142), KUMAR et al (81), MORET et al (120), oder bleibt unverändert bei statistisch nicht zu verifizierendem Abfall der Mittelwerte (TERRY et al (172), BACHE et al (9).

Dementsprechend wurde der Coronarwiderstand nach Glucagon erheblich gesenkt (MANCHESTER et al (112), ROWE (142), BACHE et al (9), DENNEY et al (32), KUMAR et al (81), TERRY et al (172), MORET et al (120). Die Arbeitsgruppe MOIR et al (119) konnte auch bei direkter Messung am isolierten Hundeherzen eine starke Abnahme des Coronarwiderstandes feststellen. Sie verwandten dabei als Maß der Änderung des Coronarwiderstandes die Änderung des Perfusionsdruckes einer Pumpe, die das Coronargefäßsystem des isolierten Hundeherzens mit konstanten Durchflußvolumina perfundierte.

Die Frage, ob es sich bei diesem Effekt von Glucagon auf den Coronarwiderstand um einen direkten dilatierenden Effekt handelt oder um einen indirekten Effekt, wird uneinheitlich beurteilt. Mehrere Autoren sehen den Glucagoneffekt auf den Coronarwiderstand als Folge der vermehrten Sauerstoffnachfrage bei vergrößerter Herzarbeit des unter Glucagon mit stärkerer Kraft und größerer Schnelligkeit schlagenden Herzens. Die Dilatation der coronären Widerstandsgefäße durch den veränderten pH-Wert, Anfall von Stoffwechselendprodukten des anaeroben Stoffwechsels und erhöhter CO_2 -Gehalt bewirken einen Anstieg des coronären Blutstromes mit erhöhtem Sauerstoffangebot. Trotz erhöhten Sauerstoffverbrauches bleibt dabei die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz unverändert (MANCHESTER et al (112), ROWE (142), MOIR et al (119).

Demgegenüber konnten Bache et al (9) auch bei durch Vorhofstimulation konstant gehaltener Herzfrequenz und bei konstant gehaltenem Mitteldruck in der Aorta einen durch Glucagon erhöhten Blutstrom im Coronargefäßsystem messen. Der Anstieg des Blutstromes war dabei dem erhöhten Blutstrom in den Coronargefäßen bei gleichzeitig erhöhter Herzfrequenz nach Glucagon vergleichbar. Der Sauerstoffverbrauch und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz wurden jedoch nicht gemessen. MORET

et al (120) konnten eine erhöhte coronarvenöse Sauerstoffsättigung bei statistisch nicht zu sichernder Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches nachweisen. Diese Ergebnisse deuten auf einen direkten vasodilatierenden Effekt von Glucagon auf das Coronargefäßsystem hin.

KUMAR et al (81) konnten sowohl in der akuten Phase nach experimentellem Myokardinfarkt als auch in der Heilungsphase 7 Tage nach experimentellem Infarkt eine Besserung der "cardiac performance" ohne Netto-Änderung des Sauerstoffverbrauches feststellen. Die Kontrollversuche vor dem experimentellen Herzinfarkt zeigten hingegen einen statistisch zu sichernden Anstieg des Sauerstoffverbrauches. Die Autoren führten den unveränderten Sauerstoffverbrauch im akuten und in Heilung befindlichen Herzinfarkt auf sich gegenseitig aufhebende Effekte zurück. Einerseits steigt der Sauerstoffverbrauch entsprechend der positiv inotropen und chronotropen Wirkung von Glucagon an, andererseits fällt der Sauerstoffverbrauch durch den Abfall des linksventrikulären enddiastolischen Volumens ab, da die myokardiale Wandspannung entsprechend der La Place'schen Beziehung gleichzeitig abnimmt. Die Abnahme des erhöhten LVEDP ist jedoch nach Herzinfarkt weit größer, als in den Kontrollversuchen.

Beim Menschen wird die Wirkung von Glucagon auf die Coronardurchblutung uneinheitlich beurteilt. Während einige Autoren signifikante Anstiege der Coronardurchblutung feststellen konnten (GOLDSCHLAGER et al (54), WAREMBOURG et al (178), MANCHESTER et al (112) fanden andere Autoren keine Änderung der Coronardurchblutung (GREGORY et al (62)). Die Arbeitsgruppen BAUBKUS et al (11) und RUDOLPH et al (143) konnten keinerlei Änderung der Coronardurchblutung - auch nicht als gerichtete Tendenz - feststellen. Die Schwierigkeiten scheinen auch hier in der Einteilung der Patienten entsprechend der Schwere der Grundkrankheit, sowie in der Definition der Ausgangsbedingungen zu liegen. So konnten GOLDSCHLAGER et al (54) eindeutige Anstiege der Coronardurchblutung nur bei gesunden Patienten feststellen, während sie bei Patienten mit coronarer Herzkrankheit zwar Anstiege jedoch ohne statistische Signifikanz beobachteten.

Der mittlere arterielle Druck, damit der myokardiale Perfusionsdruck, stieg bei den meisten Autoren leicht an (GOLDSCHLAGER et al (54), MANCHESTER et al (112), BOURASSA et al (18) oder zeigte sich unverändert gegenüber den Werten vor Glucagonapplikation (WAREMBOURG et al (178), BAUBKUS et al (11), RUDOLPH et al (143).

Der Widerstand im Coronargefäßsystem scheint demnach eher abzunehmen. Die Arbeitsgruppe WAREMBOURG et al (178) und MANCHESTER et al (112) konnten signifikant verminderte Werte des Coronarwiderstandes nach Glucagon nachweisen.

Der Sauerstoffverbrauch des menschlichen Herzens wird nach Glucagon entsprechend den positiv inotropen und chronotropen Effekten des Pankreashormones eher gesteigert. GOLDSCHLAGER et al (54), WAREMBOURG et al (178), MANCHESTER et al (112) sahen signifikant erhöhte Werte bei direkter Messung. DIAMOND et al (33), ARMSTRONG et al (6) und BOURASSA et al (18) konnten signifikant erhöhte Werte des "tension time index" und des "left ventricular work index" feststellen, welches indirekte Parameter des Sauerstoffverbrauches sind. Andere Autoren stellten jedoch auch hier nicht signifikante Änderungen des Sauerstoff-

verbrauches fest (GREGORY et al (62), BAUBKUS et al (11), WESTLIE et al (184), RUDOLPH et al (143).

Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz zeigte bei allen Autoren keine signifikante Änderung (GOLDSCHLAGER et al (54), GREGORY et al (62), WAREMBOURG et al (178), MANCHESTER et al (112), BOURASSA et al (18), BAUBKUS et al (11), RUDOLPH et al (143).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der Coronarwiderstand durch das Pankreashormon bei Tier und Mensch gesenkt wird. Dabei änderten sich die Werte des arteriellen Perfusionsdruckes nicht. Die Werte waren beim Tier eher leicht gesenkt, während beim Menschen eher erhöhte Werte beobachtet wurden. Die Coronardurchblutung wurde nach Glucagon erhöht. Die Effekte von Glucagon auf das Coronargeäßsystem sind insgesamt beim Tier bedeutend ausgeprägter als beim Menschen.

Der myokardiale Sauerstoffverbrauch beim Menschen wird durch Glucagon eher erhöht, es wurden jedoch auch unveränderte Werte beobachtet. Beim Tier zeigten sich nach Glucagon erhöhte Werte des myokardialen Sauerstoffverbrauches. Durch die Glucagonapplikation blieb die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz beim Menschen und beim Tier unbeeinflußt. Diesen Befunden zufolge scheint Glucagon eher eine dem erhöhten Sauerstoffbedarf angemessene passive indirekte Erhöhung der Coronardurchblutung mit entsprechend erhöhtem Sauerstoffangebot zu bewirken.

3. Klinische Indikationen für Glucagon

Auf Grund dieser Kreislaufwirkungen von Glucagon wurden in der Literatur folgende Indikationen diskutiert:

Zur Anwendung von Glucagon im sogenannten "low cardiac output state" während oder nach herzchirurgischen Maßnahmen liegen folgende Ergebnisse vor: Am ersten postoperativen Tag sowie beim Übergang von extrakorporaler Zirkulation auf eigene Herzleistung während der Operation wurden übereinstimmend gute Ergebnisse erhalten. In einer Dosierung von 5 bis 10 mg i. v. steigerte Glucagon die Herzfrequenz nur geringfügig entsprechend den erhöhten Ausgangsfrequenzen. Der abgefallene arterielle Mitteldruck wurde gesteigert, ebenso das abgefallene Herzminutenvolumen (PARMLEY et al (126), VAUGHN et al (177), RATTI et al (135), WILCKEN et al (187), VANDER ARK et al (176), LVOFF et al (104). Bemerkenswert und in dieser klinischen Situation entscheidend ist die Tatsache, daß keine Arrhythmien nach Glucagon bemerkt werden konnten. Mit Repetitivgaben von Glucagon alle 15 Minuten konnten die positiven Effekte über 1 Stunde aufrechterhalten werden (VAUGHN et al (177), ebenso mit einer Tropfinfusion von 6 bis 10 mg Glucagon in 1 Stunde (RATTI et al (135). Diese positiven hämodynamischen Effekte von Glucagon sind dabei vom Frequenzeffekt des Pankreashormones unabhängig. Auch bei konstant gehaltener Frequenz durch Elektrostimulation sind sie nachweisbar (VAUGHN et al (177).

Die Anwendung von Glucagon im cardiogenen Schock beim akuten Myokardinfarkt wird in der Literatur durchweg positiv beurteilt. Das unter diesen Bedingungen abgefallene Herzminutenvolumen stieg nach Glucagon mit gleichzeitigem Anstieg von Herzfrequenz und Schlagvolumen

signifikant an. Der abgefallene arterielle Mitteldruck wurde gesteigert (MURTAGH et al (122), EDDY et al (39), DIAMOND et al (176), PERRELET et al (127), ROBERT et al (138). Diese positiv inotropen und chronotropen Effekte gingen zum Teil mit erheblicher Besserung der klinischen Symptomatik mit Diuresesteigerung und entsprechenden Körpergewichtsverlusten einher (WILCKEN et al (187), VANDER ARK et al (176), PERRELET et al (127), LVOFF et al (104), TIMMIS et al (175), BERNARD et al (13), KONES et al (80), MURTAGH et al (122), DIAMOND et al (33), ROBERT et al (138). Diese Effekte von Glucagon wurden beobachtet, ohne daß eine Steigerung der unter den Bedingungen des akuten Myokardinfarktes erhöhten Irritabilität gesehen werden konnte. Die Anwendung von Glucagon im cardiogenen Schock bei akutem Myokardinfarkt scheint also indiziert zu sein.

Abschließend zur Indikationsstellung von Glucagon bei akutem Herzinfarkt sei auf eine Arbeit von TAKKUNEN et al (170) hingewiesen. An 137 Patienten wurde die Wirkung einer konventionellen Intensivtherapie mit und ohne Glucagon zusätzlich auf die Mortalitäts- und Überlebensrate untersucht. Die konventionelle Intensivtherapie schloß dabei eine Kombination von Betastimulatoren und Alphasympholytika ein. Hierbei zeigte sich, daß die mit Glucagon zusätzlich behandelten Patienten eine signifikant schlechtere Überlebensrate hatten, vor allem, wenn der cardiogene Schock durch einen Myokardinfarkt verursacht wurde. Diese in jeder Beziehung entmutigenden Ergebnisse hinsichtlich der Prognose der Patienten werden jedoch abgeschwächt durch die Tatsache, daß die Vergleichsgruppe mit Glucagon gegenüber der Gruppe ohne Glucagon von vornherein schon weit mehr Patienten mit schlechterer Gesamtprognose enthielt, unabhängig von der zusätzlichen Glucagontherapie. In die Gruppe mit Glucagon wurden nämlich bevorzugt Patienten aufgenommen, die schon vorher eine Herzinsuffizienz hatten, die sich schon im Schock befanden, als sie in die Klinik aufgenommen wurden. Es verging in dieser Gruppe also eine weit längere Zeit zwischen Infarkt ereignis und Beginn der Therapie. Weiterhin befanden sich mehr Patienten in dieser Gruppe, die mit Elektroschock bei Kammerflimmern behandelt werden mußten. Insgesamt scheinen die Ergebnisse der Intensivtherapie weniger von der Art der Kombination positiv inotroper und vasoaktiver Medikamente abhängig zu sein, als vielmehr von der Zeit, die zwischen Schock ereignis und Beginn der Therapie vergeht und insbesondere von der Größe des infarzierten Myokardbereiches.

Zur Frage einer Indikationsstellung von Glucagon bei der chronischen Herzinsuffizienz liegen uns weniger einheitliche Befunde vor. Parameter der Kontraktilität stiegen auch bei der chronischen Herzinsuffizienz nach Glucagongabe an. So wurde von MURTAGH et al (122) bei 7 von 10 Pat., von WILLIAMS et al (189) bei 6 von 9 Pat. ein Anstieg von LV dp/dt max. beobachtet. Das Herzminutenvolumen bzw. der "cardiac index" zeigte sich bei MURTAGH et al (122), POLUMBO et al (129), GREENBERG et al (58), HAMER (65), ARMSTRONG et al (6), WILLIAMS et al (189), WESTLIE et al (184), AMSTERDAM et al (3) erhöht. Dieser Anstieg war dabei jedoch teilweise nur geringfügig und durch eine gleichzeitige erhöhte Herzfrequenz verursacht. Das Schlagvolumen zeigte nur im Mittel erhöhte Werte, deren Änderungen erreichten jedoch das Signifikanzniveau nicht (PARMLEY et al (125), LINHART et al (94), POLUMBO et al (129),

ARMSTRONG et al (6), WILLIAMS et al (189). Der linksventrikuläre enddiastolische Druck LVEDP blieb weiterhin erhöht und zeigte keinen statistisch zu sichernden Abfall (PARMLEY et al (125), WILLIAMS et al (189), AMSTERDAM et al (3). Übereinstimmend wurde die Beobachtung gemacht, daß Glucagon bei der chronischen Herzinsuffizienz seine Wirkungen auf Herzfrequenz, Herzminutenvolumen und Blutdruck trotz optimaler konventioneller Therapie mit Digitalis und Diuretika zeigte. Vergleichende Studien zur Glucagonwirkung bei Patientenkollektiven mit akuter Herzinsuffizienz verschiedenster Genese und chronischer Herzinsuffizienz zeigten jedoch eindeutig bessere Ergebnisse (VANDER ARK et al (176), NORD et al (124), STAUCH et al (158), KONES et al (80), LVOFF et al (104), TIMMIS et al (175). Als Parameter dieser Vergleichsstudien diente die Glucagonwirkung auf Herzfrequenz, Blutdruck und klinische Merkmale wie Diuresesteigerung, Verringerung des Körpergewichtes und allgemeine klinische Besserung. ARMSTRONG et al (6) versuchten durch Prüfung von Glucagon an 26 Patienten mit verschiedenen Arten der chronischen Herzinsuffizienz eine klare Indikationsstellung zu erarbeiten. Bei einer Unterteilung ihres Patientengutes entsprechend den funktionellen Klassen I bis IV der New York Heart Association stellten sie fest, daß Glucagon bei den Patienten der funktionellen Klassen I bis II signifikant bessere Wirkungen entfaltete als bei Patienten der Klassen III und IV. Dabei war der Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Wirkung von Glucagon auf HMV und CI, auf den systolischen Blutdruck sowie den "tension time index" signifikant. Ein Vergleich von Glucagon und Isoproterenol zeigte signifikant höhere Effekte des letzteren Medikamentes auf Herzfrequenz, HMV, Schlagvolumenindex und "tension time index".

Glucagon ist somit offenbar als Basistherapeutikum bei der chronischen Herzinsuffizienz nicht geeignet. Seine Anwendung ist zu erwägen, wenn die konventionelle Therapie mit Digitalis und Diuretika zu keiner klinischen Besserung führt. Die Wirkung des Pankreashormones scheint dabei mit der Dauer der Schwere der Herzinsuffizienz abzunehmen. Eine Indikation scheint jedoch auch dann zu bestehen, wenn die Katecholamine wegen schon bestehender Arrhythmien kontraindiziert sind.

Die Anwendung von Glucagon ist weiterhin bei bradykarden Rhythmusstörungen zu diskutieren. Die wenigen uns hierzu vorliegenden Untersuchungen zeigen durchweg positive Ergebnisse. Der akut aufgetretene komplette AV-Block konnte durch Glucagon bei mehreren Patienten in normale AV-Überleitung überführt werden (KONES (79), LVOFF et al (104). Letztere Arbeitsgruppe beobachtete jedoch auch Patienten mit akutem AV-Block ohne Myokardinfarkt, deren AV-Überleitung auch nach Glucagon nicht verändert wurde. Eine abschließende Beurteilung dieser Indikationsstellung ist wegen der geringen Anzahl der Veröffentlichungen nicht möglich. Jedoch sei hier die klinische Beobachtung von zahlreichen Autoren erwähnt, daß Glucagon trotz erhöhter Irritabilität des Myokards unter verschiedensten klinischen Bedingungen keine weiteren Arrhythmien erzeugte. Diese Beobachtungen wurden während bzw. kurz nach offener Herzchirurgie gemacht (VAUGHN et al (177), RATTI et al (135), PARMLEY et al (126), bzw. beziehen sich auf den akuten Herzinfarkt mit oder ohne cardiogenen Schock (MURTAGH et al (122), EDDY et al (39), WILCKEN et al (187), VANDER ARK et al (176), LVOFF et al (104), KONES (80), DIAMOND

et al (33), WAREMBOURG et al (178), ROBERT et al (138). Glucagon scheint somit in all den Fällen indiziert, in denen eine Kontraktilitätssteigerung des Herzens notwendig ist, wo aber schon bestehende Rhythmusstörungen eine Anwendung von Beta-Sympathomimetika verbieten.

4. Beziehung von Glucagon zum beta-adrenergen System

Die positiv inotrope Wirkung von Glucagon am intakten Hundeherzen wurde in ersten Untersuchungen nachgewiesen durch eine Steigerung des in Nar-kose abgefallenen HMV und ein Absinken des angestiegenen Drucks im rechten Vorhof (FARAH et al (46), sowie durch eine Steigerung der intraven-trikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel LV dp/dt max (REGAN et al (136). Die vorherige Gabe des Betablockers Dichlorisopro-terenol konnte jedoch alle diese Effekte blockieren. Glucagon schien somit dem Adrenalin zu gleichen und seine Wirkung durch eine direkte Stimula-tion der Betarezeptoren auszuüben. Eine indirekte Wirkung von Glucagon über eine Freisetzung von Katecholaminen aus lokalen Speichern konnte aus-geschlossen werden. Die Vorbehandlung mit Reserpin, eine Entleerung der Katecholaminspeicher, zeigte keinen Wirkungsverlust von Glucagon auf die Kontraktionskraft des Hundeherzens. Diesen Befunden sind jedoch eine gan-ze Reihe von Ergebnissen entgegenzuhalten, die eine positiv inotrope Wir-kung von Glucagon vor und nach Betablockade mit Propranolol zeigen konn-ten. LV dp/dt konnte auch nach Propranololvorbehandlung durch Glucagon ge-steigert werden (GLICK et al (51), FRICKE et al (47), STEINER et al (160), SATTLER et al (148). Die mit auf den Ventrikel genähten Dehnungs-meßstreifen direkt gemessene myokardiale Kontraktionskraft nahm unabhän-gig von vorheriger Betablockade mit Propranolol zu (LUCCHESI et al (100), KATZ et al (72). Die maximale Spannungsentwicklung von Papillarmuskul-fasern wurde unbehindert von vorheriger Propranololbehandlung durch Gluca-gon gesteigert (GLICK et al (51), LUCCHESI (100), SPILKER (156). Die Diskrepanz zu den Ergebnissen von FARAH et al (46) und REGAN et al (136) wurde mit der "intrinsic " sympathomimetischen Wirkung von Dichlorisoproterenol begründet, die mit der Glucagonwirkung interferiert (LUCCHESI (100). Die gemeinsame Gabe von Dichlorisoproterenol und Propranolol konnte die positiv inotrope Glucagonwirkung nicht blockieren. In diesem Versuchsansatz wurde die "intrinsic" sympathomimetische Wirkung von Dichlorisoproterenol durch den Betablocker Propranolol unterbunden. Wei-tere Unterstützung fand diese Interferenztheorie, als man auch für andere sympathomimetische Medikamente wie Tyramin und Theophyllin eine Inter-ferenz mit der Glucagonwirkung feststellte (ANTONACCIO et al (4), LUC-CHESI (100).

Die Frequenz des Hundeherzens wird nach allen Auto-ren durch Glucagon gesteigert. Nach Betablockade mit Propranolol sahen GLICK et al (51) eine Abnahme der Herzfrequenz im Vergleich zu den Wer-ten, die ohne vorherige Betablockade nach Glucagon beobachtet wurden. Der positiv chronotrope Effekt des Pankrashormones konnte jedoch auch unter Be-tablockade nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu wurde die Wirkung von Isoproterenol bei gleicher Dosierung des Betablockers vollkommen unterbun-den. Es wurde in dieser Arbeit jedoch versäumt, eine Angabe dazu zu machen, in welchem zeitlichen Abstand nach der Glucagoninjektion die Befunde erhoben wurden. WHITEHOUSE et al (185) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie sa-

hen eine Verminderung des positiv chronotropen Effektes durch den Beta-blocker Pronethalol. Bei sehr hoher Dosierung dieses Medikamentes, bei der bekanntermaßen unspezifische kardiodepressive Nebenwirkungen auftreten, konnte sogar der Glucagoneffekt auf die Herzfrequenz des Hundes vollkommen blockiert werden. Diesen Befunden sind jedoch eine Reihe von Beobachtungen entgegenzuhalten, die keine Beeinflussung des frequenzsteigernden Effektes von Glucagon durch vorherige Betablockade mit Propranolol nachweisen konnten (LUCCHESI (100), KATZ et al (72), FRICKE et al (47), BACHE et al (9), ROWE (142), STEINER et al (160), LUCCHESI et al (101). Diese Befunde wurden meistens zwischen der 2. und 5. Minute nach Glucagoninjektion erhoben. LUCCHESI (100) konnte auch für hohe Propranololdosen, die von sich aus schon negativ chronotrope Effekte haben, keine signifikante Verminderung des frequenzsteigernden Effektes von Glucagon in verschiedener Dosierung nachweisen. Der Grund für diese zum Teil sich widersprechenden Versuchsergebnisse ist nicht geklärt. Eine wesentliche Rolle könnte der unterschiedliche Zeitpunkt der ersten Messung nach der Glucagoninjektion spielen.

Die Wirkung von Glucagon nach Betablockade beim Menschen beschränkt sich auf Einzelbeobachtungen. LVOFF et al (104) berichten von 2 Patienten, die wegen tachykarder Rhythmusstörungen Betablocker bekamen. Der danach stark abgefallene Blutdruck und die durch den Blocker ausgelöste Bradykardie konnte durch Glucagon beseitigt werden. Eine Isoproterenol-Infusion zeigte unter den gleichen Bedingungen keine Wirkung. VANDER ARK et al (176) beobachteten einen Patienten, der wegen paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie mit AV-Blockierung auf dem Boden einer Digitalisüberdosierung Propranolol in hohen Dosen erhielt. Unter dieser Therapie fiel jedoch der Blutdruck weiterhin ab, die Oligurie blieb bestehen bei Normalisierung des Rhythmus. Glucagon bewirkte unter diesen Bedingungen eine Steigerung des Blutdrucks und eine Besserung der gesamten klinischen Situation, ohne zusätzlich Arrhythmien zu erzeugen. BROGAN et al (22) berichten von einer Patientin, die ebenfalls wegen supraventrikulärer Tachykardie Propranolol erhielt und unter dieser Therapie weiter dekompenzierte. Glucagon verbesserte auch hier die klinische Situation und steigerte die Diurese.

STRAUER et al (161) untersuchten die Wirkung von Glucagon am isolierten, während Herzoperation gewonnenen, menschlichen Ventrikelmyokard vor und nach Propranololgabe. An Papillarmuskeln konnte auch nach Betablockierung eine unverminderte positiv inotrope Wirkung von Glucagon nachgewiesen werden. Die Kraft-Geschwindigkeitsbeziehung wurde in diesen Versuchen durch Glucagon nach rechts verlagert. Die maximale isometrische Muskelspannung und die maximal erreichte Verkürzungsgeschwindigkeit nahmen beide zu.

Ein weiterer für die Beurteilung der Interaktion von Glucagon mit dem adrenergen System wesentlicher Effekt ist die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark (SCIAN et al (151), SARCIONE et al (146). Dieser bei Hunden im Nebennierenvenenblut gemessene Effekt von Glucagon wurde ebenfalls beim Menschen festgestellt. Die intravenöse Glucagongabe gilt daher als Provokationstest für Phäochromozytompatienten. Bei diesen wurden zum Teil erhebliche Erhö-

hungen der Adrenalin- und Noradrenalin Spiegel im Serum bzw. deren Abbauprodukte im Urin festgestellt (LAWRENCE et al (83), LEFEBVRE et al (88), LEFEBVRE et al (87), SHEPS et al (153), JOASOO et al (71), CREMER et al (31), von STUDNITZ et al (163).

Zur Frage, ob Glucagon wegen dieser oben genannten indirekten sympathomimetischen Wirkung ähnlich wie andere indirekten Sympathomimetika der Tachyphylaxie unterworfen ist, liegen uns teilweise widersprüchliche Ergebnisse vor. FARAH et al (46) beobachtete bei fünfmaliger Repetitivgabe von 500 µg Glucagon in Abständen von 50 min. einen stetigen Wirkungsverlust des Pankreashormones. Demgegenüber konnten GLICK et al (51) bei acht aufeinanderfolgenden Glucagoninjektionen innerhalb von 3 Stunden keinen Wirkungsverlust feststellen. Ebenso konnten LUCCHESI et al (101) eine erhöhte AV-Knotenfrequenz durch Repetitivgaben von jeweils 1 µg/kg Glucagon alle 15 Minuten über 2 Stunden aufrechterhalten. Ähnlich sind die Versuche zu werten, bei denen nach einer initialen Glucagongabe die positiv inotropen Effekte durch eine konstante Dauerinfusion von Glucagon aufrechterhalten werden konnten, ohne daß eine Steigerung der Dosierung notwendig war (ROWE et al (142), GUILLEN et al (63). Bei alleiniger kontinuierlicher Glucagoninfusion zeigten sich die bekannten Effekte nach einer Latenzzeit und ließen sich ebenfalls über 1 Stunde ohne Dosissteigerung aufrechterhalten (PURI et al (132). Zu diesen bei Hunden gewonnenen Ergebnissen kommen die therapeutischen Infusionen am Menschen. Soweit Glucagon abhängig von der klinischen Ausgangssituation überhaupt wirksam war, konnten die positiven hämodynamischen Effekte durch langdauernde Infusionen aufrechterhalten werden. Zeichen einer Wirkungsverminderung im Sinne einer Tachyphylaxie konnten beim Menschen nicht nachgewiesen werden (RATTI et al (135), VANDER ARK et al (176), POLUMBO et al (129), TIMMIS et al (175), LVOFF et al (104), PERRELET et al (127), WILCKEN et al (187), ROBERT et al (138), BERNARD et al (13), BROGAN et al (22).

Zusammenfassend kann also zur Interferenz von Glucagon mit dem beta-adrenergen System festgestellt werden, daß Glucagon im Tierexperiment positiv inotrop wirkt, unabhängig von einer vorher eingeleiteten Betablockade. Am Hundeherzen steigert Glucagon die Gabe von Propranolol. Eine Verminderung des Frequenzeffektes scheint eine zusätzliche Wirksamkeit des Pankreashormones im Bereich der Betarezeptoren zu beinhalten. Die Beeinflussung der Glucagonwirkung durch Propranolol beim Menschen läßt sich nicht abschließend beurteilen, sie scheint aber den beim Hund erhobenen Befunden zu gleichen. Glucagon setzt sowohl beim Tier als auch beim Menschen Katecholamine aus dem Nebennierenmark frei. Das Pankreashormon kann deshalb zur Provokation bei Phäochromozytompatienten eingesetzt werden. Glucagon scheint der bei indirekten Sympathomimetika beobachteten Tachyphylaxie nicht unterworfen zu sein.

5. Wirkungsmechanismus

5.1. Wirkung auf das Adenylcyclase-System

Nachdem für die Katecholamine festgestellt wurde, daß ihrer Wirkung am Herzen eine Aktivitätserhöhung der Adenylcyclase parallel geht, resultie-

rend in signifikant erhöhten Spiegeln des zyklischen 3'-5' Adenosinmonophosphats (ROBINSON et al (139), SUTHERLAND et al (167), war es naheliegend, ähnliche Mechanismen für die Wirkung von Glucagon am Herzen zu fordern und durch experimentelle Untersuchungen zu belegen. 1968 lagen dazu die ersten experimentellen Untersuchungen von La RAIA et al (82) und MURAD et al (121) vor, die in ihren Ergebnissen einander genau Gegenteiliges aussagen.

La RAIA et al (82) fanden bei Zellpräparationen aus dem linken Ventrikel von Ratten unter Glucagoninkubation keinen signifikanten Anstieg von C-AMP, einem vorher gemessenen positiv inotropen Effekt des Hormons am intakten isolierten Herzen zum Trotz. Isoproterenol zeigte im gleichen Versuchsansatz ebenfalls positiv inotrope Wirkungen sowie signifikante Anstiege von C-AMP. Beide Wirkungen konnten durch den Betablocker Propranolol blockiert werden. Diesen Ergebnissen widersprechen die Befunde, die MURAD et al (121) zu etwa der gleichen Zeit an Rattenherzen erhielten. Sie konnten sowohl für Adrenalin als auch für Glucagon Anstiege der C-AMP Spiegel in ihren Zellpräparationen nachweisen, wobei die Effekte von Glucagon eineinhalbmal größer waren als von Adrenalin, bezogen auf molare Basis. Gleichzeitig konnte von dieser Forschergruppe kein additiver Effekt einer Kombinationsgabe von Adrenalin und Glucagon festgestellt werden. Die Effekte von Adrenalin auf die C-AMP Spiegel konnten hingegen sowohl durch Dichlorisoproterenol als auch durch Propranolol abgeblockt werden. Die Glucagoneffekte auf die C-AMP Spiegel wurden durch beide Betarezeptorenblocker nicht beeinflusst. Der Alphablocker Dibenzylin verringerte in dem gleichen Versuchsansatz die Wirkung von l-Adrenalin auf die C-AMP Produktion, während auch hier keine Beeinflussung des Glucagoneffektes festzustellen war. Gleichzeitig konnten die Autoren nachweisen, daß eine Glucagonwirkung über eine Blockierung des das C-AMP abbauenden Enzymes, die 3'-5' Nucleotid-Phosphodiesterase, auszuschließen war. Ebenso wurden andere mögliche Abbauewege von C-AMP, nach Blockierung der Phosphodiesterase durch Coffein, durch Glucagon nicht beeinflusst.

Letztere Versuchsergebnisse wurden durch LEVEY et al (92) an Zellpräparationen von Katzenherzen und menschlichen Herzen bestätigt. Sowohl Glucagon als auch Noradrenalin aktivierten die Adenylcyclase des Herzens mit konsekutiver Erhöhung der C-AMP Spiegel. Die Wirkung von Noradrenalin konnte dabei durch Propranolol blockiert werden, die Wirkung des Pankreashormones jedoch nicht. Additive Effekte einer Kombinationstherapie dieser beiden Medikamente wurden nicht festgestellt. Auch diese Forschergruppe stellte keine Wirkungsbeeinflussung des abbauenden Enzymes für C-AMP durch Glucagon fest. Aus diesen Versuchsergebnissen folgern die Autoren LEVEY et al (92), MURAD et al (121), daß Glucagon über einen von den durch Katecholamine stimulierbaren Betarezeptoren unabhängigen Rezeptor zu einer mit den Katecholaminen gemeinsamen Stimulation eine und derselben Adenylcyclase am Herzen führen muß. Es muß also im Myokard zwei Rezeptoren geben, die Betarezeptoren - von den Katecholaminen stimulierbar und durch Betablocker blockierbar - und einen Glucagon-Rezeptor, der nicht von den Betablockern blockierbar ist. Die Verbindung der Rezeptoren mit ihren Agonisten führt entsprechend dem

Schlüssel-Schloß-Modell zur Aktivierung einer und derselben Adenylcyclase mit entsprechender Erhöhung der C-AMP Spiegel, da eine Kombinationstherapie mit Katecholaminen und Glucagon keine additiven Effekte zeigt. In der Leber hingegen existieren zwei getrennte Adenylcyclase-Systeme. Das eine ist durch Katecholamine stimulierbar, das andere durch Glucagon (BITENSKY et al (16). Interessant ist dabei die Feststellung, daß kurzkettige Alkohole nur das Glucagon-empfindliche Adenylcyclase-System stimulieren können, das Adrenalin-sensible Adenylcyclase-System jedoch nicht (GORMAN et al (56). Am Herzen scheint es somit im Gegensatz zur Leber nur ein einziges Adenylcyclase-System zu geben.

Zu etwa den gleichen Ergebnissen kommen MAYER et al (114), die Glucagon und Adrenalin in ihrer Wirkung auf die Kontraktilität des Herzmuskels der Ratte und auf die gleichzeitig dabei auftretenden C-AMP Spiegel und die Aktivität der Phosphorylase a untersuchten. Ebenso konnten LEE et al (85) diese Ergebnisse am Rattenherzen sowie Kälberherzen bestätigen. Indirekt wird diese Theorie der Wirkung von Glucagon über eine Aktivierung der Adenylcyclase bestätigt durch Versuche von AFONSO et al (1). Diese konnten einen akkumulativen Effekt von Glucagon und Aminophyllin bei anaesthetisierten Hunden feststellen, wobei sie Parameter der Kontraktilität, sowie der Coronardurchblutung als Vergleichsgrößen bestimmten. Diese erhebliche Effektsteigerung der Kombination von Glucagon und Aminophyllin im Vergleich zu den Maximaleffekten beider Einzelmedikamente läßt sich nur über den Wirkungsmechanismus von Aminophyllin beim Abbau des C-AMP erklären. Es wurde nämlich festgestellt, daß Methylxanthine durch eine Hemmung der 3'-5' Nukleotid-Phosphodiesterase die C-AMP Spiegel erhöhen und damit zu einer Steigerung der durch Aktivierung der Adenylcyclase erhöhten C-AMP Spiegel nach Glucagon führen (SUTHERLAND et al (167), BUTCHER et al (26), RALL et al (134).

5. 2. Glucagonwirkung auf die intrazelluläre Ca-Ionen-Konzentration

Weiterführende Untersuchungen liegen uns von ENTMAN (42) vor, welcher die Wirkung von Adrenalin, Glucagon und C-AMP auf die Ca-Konzentration im sarcoplasmatischen Reticulum untersuchte. Er verwand dabei mikrosomale Fraktionen von Hundeherzen unter der Annahme, daß sie im wesentlichen aus dem intrazellulären RES beständen. Das RES besteht nach elektronenoptischen Untersuchungen seinerseits wiederum aus einem Longitudinal- und Transversalsystem von intrazellulären Schläuchen, die in enger Beziehung einerseits zum Sarcolemm andererseits zu den Actomyosinfilamenten, den Endsubstraten der Kontraktion, liegen und als Reservepool für Ca-Ionen dienen (BRAUNWALD et al (31). ENTMAN et al (42) stellten dabei fest, daß eine spezifische Adenylcyclase sich in den Wänden des RES befindet, die sowohl durch Adrenalin als auch durch Glucagon aktiviert werden kann. Weiterhin konnten sie zeigen, daß sowohl C-AMP selbst wie Glucagon und Adrenalin zu einer Ca-Akkumulation in den sarkotubulären Elementen von etwa gleicher Größenordnung führte. Die Wirkung von Adrenalin konnte dabei durch Propranolol blockiert werden, die Wirkung der anderen beiden Substanzen jedoch nicht. Zum zeitlichen Ablauf des Eintrittes dieser Wirkungen konnten sie weiterhin feststellen, daß der maximale Wirkungseintritt durch C-AMP etwa 2 Minuten vor dem maximalen

Wirkungseintritt von Adrenalin und Glucagon lag. Der Eintritt der Wirkungen von Adrenalin und Glucagon war jedoch gleichzeitig.

Da die ATPase für den Calcium-Transport aus dem sarcotubulären System an die Elemente der Kontraktion verantwortlich gemacht wird, wurde die Wirkung von C-AMP, Glucagon und Adrenalin auf die Aktivität der "Basis"-ATPase und der "Ca-stimulierbaren" ATPase untersucht und keine signifikanten Änderungen der Aktivität gefunden. Hingegen senkte Digitalis die Aktivität der Basis-ATPase signifikant, steigerte jedoch die Ca-stimulierbare ATPase, der spezifische Wirkungsmechanismus der Digitalisglykoside. Letztere Befunde der Wirkung von Glucagon auf die Basis-ATPase konnten durch die Versuche von Prasad (131) am menschlichen Myokard bestätigt werden.

Derzeit läßt sich also feststellen, daß die Katecholamine und Glucagon am Myokard positiv inotrop über eine Aktivierung der Adenylcyclase wirken. Daraus folgt eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration von C-AMP. Die Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Wirkungsbeeinflussung des C-AMP Systems (SUTHERLAND, RALL (167)). Die Katecholamine entfalten über die Betarezeptoren, Glucagon jedoch über einen nicht durch Betablocker blockierbaren Rezeptor ihre gemeinsame Endwirkung, die Aktivierung der gleichen Adenylcyclase. Im subzellulären Bereich scheint diese Adenylcyclase im sarkoplasmatischen Retikulum lokalisiert zu sein. Ihre Wirkung scheint darin zu bestehen, die Ca-Ionen in intrazellulären intratubulären Reservoirs des RES zu akkumulieren und über einen noch unbekannten Mechanismus, der nicht von der Membran-ATPase abhängig ist, an den Ort der Wirkung, das Actomyosinfilament, freizusetzen (LEVEY et al (92), EPSTEIN et al (43), ENTMAN et al (42)). Ob Glucagon dabei seinen spezifischen Angriffspunkt am Adenylcyclase-System selbst hat, bleibt ungewiß. Ein Angriffspunkt im Bereich eines eigenen Glucagonrezeptors scheint erwiesen. Ebenso scheint Glucagon über eine Freisetzung von Betastimulatoren aus Katecholaminspeichern zu wirken, wie im vorigen Abschnitt schon erläutert wurde. Die Abbildung 12 zeigt diese hypothetischen Vorstellung in einer Schemaskizze.

5. 3. Wirkungsmechanismus bei der chronischen Herzinsuffizienz

GOLD et al (53) stellten fest, daß Glucagon bei der chronischen Herzinsuffizienz des Katzenmyokards keine Kontraktilitätssteigerung verursachte. Parallel dazu konnte auch keine Aktivitätssteigerung der Adenylcyclase trotz vorhandener Effekte von Noradrenalin sowohl auf die Kontraktilität als auch auf die Aktivität der Adenylcyclase festgestellt werden. Die Insuffizienz des rechten Herzens wurde in diesen Versuchen durch experimentelle Stenosierung der A. pulmonalis hergestellt. Bei der akuten Herzinsuffizienz behielt Glucagon jedoch seine bekannten Effekte. Zur Entscheidung der Frage, ob es sich bei dem Wirkungsverlust von Glucagon auf die Adenylcyclase unter den Bedingungen der chronischen Rechtsherzinsuffizienz um eine allgemein zu beobachtende Veränderung handelt, verursacht durch die chronische Insuffizienz, wurde auch die Wirkung von Glucagon auf die Adenylcyclase in Zellpräparationen aus dem linken Ventrikel und der Leber der gleichen Versuchstiere untersucht (LEVEY et al (93)). Es zeigte sich hierbei, daß auch die Adenylcyclase des linken Ventrikels, nicht jedoch der Le-

ber, durch Glucagon nicht mehr aktiviert werden konnte. Adrenalin hatte jedoch wiederum die gleichen aktivitätssteigernden Effekte auf die Adenylcyclase bei normalen und chronisch insuffizienten Katzen.

Die gleichen Ergebnisse wurden auch bei Papillarmuskeln erhalten, die während Herzoperationen von zwölf chronisch insuffizienten Herzpatienten entnommen wurden. Glucagon konnte auch hier die Kontraktilität und Aktivität der Adenylcyclase nicht erhöhen, während es bei normalen Vergleichspersonen normale Aktivität zeigte. Noradrenalin wirkte jedoch auch hier bei normalen und chronisch insuffizienten Herzen kontraktilitätssteigernd und erhöhte entsprechend die Aktivität der Adenylcyclase (GOLDSTEIN et al (55). Die Ursache dieser Wirkungsänderung von Glucagon am chronisch insuffizienten Herzen könnte in einer Änderung der Charakteristik des Glucagonrezeptors liegen. Unter Umständen nimmt das Bindungsvermögen für den Agonisten ab, Rezeptor und Adenylcyclase-System werden unter den Bedingungen der chronischen Herzinsuffizienz entkoppelt. Die Vorstellung, daß ein proteolytisches Enzym unter den Bedingungen der chronischen Insuffizienz gebildet wird, welches Glucagon in seiner Wirksamkeit zerstört oder verändert, wie es unter den Bedingungen des hämorrhagischen Schocks im Tierexperiment nachgewiesen wurde (LEFER et al (90), REICH et al (137), scheint unwahrscheinlich. Die Glucagonwirkung auf das Adenylcyclase-System der Leber wurde nämlich bei der Katze trotz vorhandener Herzinsuffizienz nicht beeinflusst (LEVEY et al (93). Die widersprüchlichen Ergebnisse bei der Prüfung der Glucagonwirkung an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz könnten hierdurch eine Erklärung finden (GOLD et al (53), LEVEY et al (93), GOLDSTEIN et al (55).

6. Zusammenfassung der Einleitung

Glucagon hat, wie in der Einleitung ausführlich beschrieben, folgende Wirkungen:

Glucagon steigert die Glucosekonzentration des peripheren Blutes. Diese Wirkung kommt zustande durch eine Stimulierung der Adenylcyclase mit nachfolgender Stimulierung der Phosphorylase und darauf folgender Steigerung der Glykolyse vorwiegend in der Leber.

Glucagon wirkt lipolytisch in der Fettzelle, gleichzeitig wirkt es stimulierend auf die endogene Insulinsekretion. Da beide Hormone teilweise koordinierend, teilweise konträr in den Fettstoffwechsel eingreifen, ist die Veränderung der Fettabbaustoffe im peripheren Blut nach Glucagon, insbesondere der Spiegel der freien Fettsäuren, uneinheitlich.

Im Tierversuch wirkt Glucagon positiv inotrop bei einer Steigerung von LV dp/dt max, einer Steigerung des Herzminutenvolumens bei Abnahme von LVEDP. Die Steigerung des Herzminutenvolumens kommt zustande durch eine Frequenzbeschleunigung und eine Vergrößerung des Schlagvolumens.

Beim Menschen konnte je nach klinischer Ausgangssituation eine positiv inotrope Wirkung nachgewiesen werden. Dabei zeigten sich auch hier Anstiege von LV dp/dt max, LVEDP blieb unverändert, das HMV wurde gesteigert bei teilweise auch signifikant erhöhten Schlag-

volumina. Der Einfluß der klinischen Ausgangssituation auf die Glucagonwirkung beim Menschen ist jedoch erheblich. Demnach hat Glucagon eine eindeutig positiv inotrope Wirkung bei der akuten Herzinsuffizienz mit und ohne cardiogenen Schock, bei dem sogenannten "low cardiac output state" während oder nach offener Herzchirurgie, jedoch nur geringe oder keine positiv inotrope Wirkung bei der chronischen Herzinsuffizienz.

Im Tierversuch steigert Glucagon die Herzfrequenz ganz erheblich, es verkürzt die AV-Überleitungszeit, ohne die Automtizität ventrikulärer Zentren zu steigern. Glucagon vermindert die Anstiegsgeschwindigkeit der Phase 0 des transmembranalen Aktionspotentials und verkürzt die Phase 2, ohne die Gesamtdauer zu verändern.

Beim Menschen wird die Herzfrequenz ebenfalls eindeutig beschleunigt, das Ausmaß des Frequenzeffektes nach Glucagon ist jedoch geringer als im Tierversuch. Die AV-Überleitung wird ebenfalls verkürzt. Die Automtizität ventrikulärer Zentren nimmt auch unter den Bedingungen erhöhter myokardialer Irritabilität nicht zu. Glucagon hat einen unspezifischen antiarrhythmischen Effekt.

Im Tierversuch wird durch Glucagon der periphere Gesamtwiderstand erheblich gesenkt unter Absinken des mittleren arteriellen Druckes und Anstieg des Herzminutenvolumens. Ein aktiver vasodilatierender Effekt des Pankreashormones ist wahrscheinlich.

Beim Menschen wird der periphere Gesamtwiderstand abhängig von der klinischen Ausgangssituation der Patienten durch Glucagon meistens gesenkt bei eher unverändertem mittleren arteriellen Druck und Anstieg des Herzminutenvolumens.

Beim Tier steigert Glucagon den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz bleibt dabei unverändert. Der Blutstrom in den Coronarien wird stark beschleunigt. Der Coronarwiderstand sinkt erheblich ab. Ein aktiver vasodilatierender Effekt auf die coronaren Widerstandsgefäße konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Die Wirkung von Glucagon auf das menschliche Coronargefäßsystem wird uneinheitlich beurteilt. Die Coronardurchblutung wird gesteigert, der mittlere arterielle Perfusionsdruck steigt eher an, der Coronarwiderstand wird vorwiegend gesenkt. Der Sauerstoffverbrauch steigt erheblich an, die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz bleibt unverändert. Eine aktive Coronargefäßerweiterung ist unwahrscheinlich.

Der klinische Indikationsbereich von Glucagon erstreckt sich auf den sogenannten "low cardiac output state" während oder direkt nach herzchirurgischen Maßnahmen, auf die akute Herzinsuffizienz beim akuten Myokardinfarkt und im cardiogenen Schock. Bei der chronischen Herzinsuffizienz ist Glucagon nur indiziert, wenn die konservative Therapie zu keinem Ergebnis führt, wenn Katecholamine wegen schon bestehender Rhythmusstörungen kontraindiziert sind. Insgesamt ist Glucagon bei der leichteren chronischen Herzinsuffizienz der klinischen Schweregrade I bis II wirksamer als bei klinischen Schweregraden III und IV. Weiterhin ist eine Anwendung von Glucagon bei bradykarden Rhythmusstörungen vertretbar.

Der Betablocker Propranolol blockiert die positiv inotrope Wirkung von Glucagon im Tierversuch nicht. Die Wirksamkeit

einer Betablockade mit Propranolol auf die positiv chronotrope Wirkung von Glucagon wird uneinheitlich beurteilt.

Die Wirkung von Glucagon nach Betablockade mit Propranolol beschränkt sich beim Menschen auf Einzelbeobachtungen. Die kardiodepressiven Wirkungen einer Propranololüberdosierung konnten durch Glucagon in den beobachteten Fällen rückgängig gemacht werden.

Glucagon setzt aus dem Nebennierenmark beim Tier und Menschen Adrenalin und Noradrenalin frei. Es dient zur Provokation beim Phäochromozytompatienten.

Glucagon scheint im Gegensatz zu anderen indirekten Sympathomimetika nicht der Tachyphylaxie zu unterliegen. Mehrmalige aufeinander folgende Bolusinjektionen zeigen keinen Wirkungsverlust. Die Wirkung des Pankreashormones kann durch langsame intravenöse Infusionen beim Menschen über Stunden aufrechterhalten werden.

Glucagon steigert die Aktivität der Adenylcyclase mit konsekutivem Anstieg der Spiegel von zyklischem $3',5'$ -AMP. Diese Wirkung ist durch Propranolol nicht blockierbar. Glucagon führt zu einer Ca-Ionen-Akkumulation in den subzellulären Elementen des endoplasmatischen Retikulums. Die hypothetische Vorstellung der Wirkung von Glucagon wird aus diesen Befunden folgendermaßen abgeleitet. Glucagon wirkt einerseits am Herzen über eine Freisetzung von Katecholaminen indirekt. Glucagon wirkt andererseits direkt über einen von den Betarezeptoren unabhängigen Rezeptor und führt wie die Katecholamine dadurch zu einer Steigerung der Aktivität der Adenylcyclase und Anstieg der C-AMP Spiegel. Dies wiederum führt über bisher unbekannte Mechanismen zu einer Ca-Akkumulation in den endoplasmatischen Ca-Speichern. Aus diesem werden bei der elektrischen Erregung Ca-Ionen freigesetzt, die an die Aktomyosin-filamente diffundieren und dort zu einer verstärkten Kontraktion führen.

Bei der chronischen Herzinsuffizienz scheint Glucagon jedoch keinen Effekt auf die Adenylcyclase zu haben. Die eigentliche Ursache dafür ist unbekannt. Die widersprüchlichen Ergebnisse bei der Anwendung von Glucagon bei der chronischen Herzinsuffizienz können damit erklärt werden.

Wie aus der Literaturübersicht zu ersehen ist, bleiben vor allen Dingen Fragen zur Beziehung von Glucagon zum beta-adrenergen System weiterhin ungeklärt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit der Betablockade bei der positiv chronotropen Wirkung von Glucagon sind widersprüchlich. Zur gegenseitigen Wirkungsbeeinflussung von Glucagon und Betablockade mit Propranolol liegen uns beim Menschen nur Einzelbeobachtungen vor. Insbesondere fehlen fortlaufende Untersuchungen zur Wirkung von Glucagon vor und nach Betablockade, die früh genug nach der Gabe des Pankreashormones einsetzen und Aussagen über die Wirksamkeit des Betablockers zur Maximalwirkung von Glucagon zulassen.

gen Antriebs weitgehend zurück. Die Wahl einer nicht eingreifenden, unblutigen Meßmethodik erübrigte Praemedikationen, die eine zusätzliche Beeinflussung der Haemodynamik der Patienten bedeuten würden. Sie erlaubte uns aber unter vergleichbaren Ausgangsbedingungen über einen längeren Zeitraum an dergleichen Versuchspersonen unter verschiedenen pharmakologischen Bedingungen wiederholte Messungen durchzuführen.

Unsere Untersuchungen gingen von folgenden Fragen aus:

1. Läßt sich die Wirkung von Glucagon mit der von uns verwendeten Meßmethodik überhaupt nachweisen.
2. Welche Angaben lassen sich über den Eintritt und Verlauf der hämodynamischen Glucagonwirkung machen?
3. Ist diese Glucagonwirkung durch vorherige Betablockade modifizierbar; beeinflußt eine Vorbehandlung mit Atropin, damit eine Vagusblockierung, die Glucagonwirkung?
4. Wird bei wiederholter Glucagongabe die bei anderen Sympathomimetika zu beobachtende Tachyphylaxie gesehen?
5. Läßt sich eine Aussage über die optimale Applikationsform von Glucagon machen?
6. Lassen sich aus unseren Ergebnissen klinische Anwendungsmöglichkeiten ableiten?

II. METHODIK

1. Übersicht

Insgesamt wurden 42 Versuche an 21 freiwilligen, männlichen Versuchspersonen im Alter von 23 bis 29 Jahren durchgeführt. Alle Versuchspersonen waren zum Zeitpunkt des Versuches gesund. Insbesondere konnten anamnestisch, auskultatorisch und elektrokardiographisch keinerlei pathologische Herz-Kreislauf Befunde erhoben werden. Die 42 Versuche verteilen sich auf 6 Versuchsgruppen:

1. 1. Vorversuche

3 Versuche an 3 Versuchspersonen mit intravenöser Bolusinjektion von 50 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht Glucagon.

1. 2. Glucagon-Propranolol-Glucagon

8 Versuche an 8 Versuchspersonen mit Glucagon in einer Dosierung von 50 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht i. v. über 1 Minute injiziert. Anschließend repetitive Messungen über 40 Minuten, dann Applikation von Propranolol 100 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht mit Messungen über 15 Minuten. Weiterhin erneute Glucagoninjektion von 50 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht und Messungen über 20 Minuten.

1. 3. Glucagon-Repetitivversuche

3 Repetitivgaben von jeweils 50 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht Glucagon im Abstand von jeweils 30 Minuten an 6 Versuchspersonen, Versuchspersonen der Gruppe 1. 2.

1. 4. Glucagon nach Langzeitgabe von Propranolol

4 Versuche an 4 Versuchspersonen (ebenfalls von 1. 2.) mit Glucagon in einer Dosierung von 50 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht nach achttägiger Propranololgabe von dreimal täglich 40 mg Propranolol in Tablettenform. Die letzte Tabletteneinnahme lag dabei am Abend vor Versuchsbeginn.

1. 5. Glucagon-Infusionsversuche

9 Versuche mit Glucagon-Infusionen von 50 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht in 50 ml einer 5%igen Glucoselösung über 1 Stunde infundiert.

1. 6. Depot-Glucagon

12 Versuche mit einer subkutanen Injektion von 200 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht

einer Glucagondepotform (Protamin - Zink - Glucagon) und Messungen über 90 Minuten.

2. Medikamentenformen, chemische Bestimmungsmethoden

Zur intravenösen Injektion wurde kristallines hochgereinigtes Glucagon benutzt. Als Präparat verwandten wir Glucagon-Novo^{R 1)} der Arzneimittelfirma Novo Industries, Mainz, wobei wir verschiedenste Chargen benutzten. Glucagon wurde in der ungelösten Form im Kühlschrank bei einer Temperatur von + 5 bis + 10° C gelagert. Erst unmittelbar vor Versuchsbeginn wurde die kristalline Substanz in dem beigegefügtten Lösungsmittel aufgelöst.

Zur subcutanen Injektion wurde eine Depotform von Glucagon (Zink - Protamin - Glucagon) verwandt (Firma Novo Industries, Mainz). Ebenfalls Aufbewahrung im Kühlschrank bei einer Temperatur von etwa 5° C in kristallisierter Form. Erst kurz vor der subkutanen Injektion wurden die Medikamente in dem beigegefügtten Lösungsmittel aufgelöst. Gelöste Restmengen wurden nach Versuchsende verworfen.

Propranolol stand als Dociton^R von der Firma Rhein Pharma, Wiesbaden, zur Verfügung¹⁾. Die 1 mg und 5 mg Ampullen wurden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Zur oralen Therapie verwandten wir Dociton 40^R Tabletten. Die einzelnen Versuchspersonen lagerten das zu 20 Tabletten abgepackte Medikament bei Zimmertemperatur.

Zur Bestimmung der Blutglucose wurde die enzymatische GOD -Perid^R Methode der Firma Boehringer, Mannheim GmbH., Best. Nr. 15756, nach den Angaben von WERNER et al (183) verwendet. Die unveresterten Fettsäuren wurden nach Angaben von DUNCOMBE (37) ebenfalls mit einer Biochemica Test Combination der Firma Boehringer, Mannheim, Best. Nr. 15997, bestimmt. Die Serumkaliumkonzentrationen wurden mit einem Eppendorf-Flammenphotometer bestimmt (Einzelheiten der Methoden siehe bei R. HERRMANN et al (66).

¹⁾ Wir danken hiermit den Firmen Novo Industries, Mainz, und Rhein Pharma Arzneimittelgesellschaft mbH., Wiesbaden, für die uns überlassenen Präparate.

3. Versuchsablauf

3. 1. Glucagon - Vorversuche

Die Versuchspersonen erschienen ausgeruht und nüchtern zwischen 7,30 Uhr und 8,30 Uhr des Versuchstages. Während einer Ruhezeit von 30 bis 60 Minuten lagen sie auf dem Ballistokardiographietisch auf einer aufgeblasenen Luftmatratze. In dieser Zeit wurden das Herzschallmikrophon, die Extremitätenelektroden des EKG, die Pulskapsel über der A. carotis, eine Blutdruckmanschette am rechten Oberarm sowie eine intravenöse Infusion mit 0,9 %iger Kochsalzlösung angelegt. Dann wurden die Patienten dazu angehalten, noch etwa 15 Minuten ruhig und entspannt liegenzubleiben. Anschließend wurde die Luft aus der Luftmatratze entfernt und mindestens 3 Kontrollregistrierungen im Abstand von etwa 5 Minuten durchgeführt. Nach Injektion von $50 \mu\text{g/kg KG}$ Glucagon in den Infusionsschlauch über 1 Minute wurden jeweils sofort nach Injektionsende sowie 1, 2, 3, 5, 7, 10, 12, 15, 30, 45 und 60 Minuten p. i. Registrierungen durchgeführt. Die einzelnen Messungen erfolgten dabei in Atemmittellage, um Einflüsse der Atmung auf die systolischen Zeitintervalle auszuschalten.

3. 2. Glucagon-Propranolol-Glucagon (n = 8)

Nach den oben beschriebenen Vorbereitungen wurden wiederum mindestens 3 Mechanokardiogramme in Abständen von 3 Minuten aufgenommen. Danach erfolgte die intravenöse Injektion von $50 \mu\text{g/kg KG}$ Glucagon über den Infusionsschlauch während einer Minute mit anschließenden Messungen sofort nach Infusionsende und 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20 Minuten nach Beendigung der Infusion. Weitere Registrierungen folgten 35 und 40 Minuten p. i. Anschließend wurden $100 \mu\text{g/kg KG}$ Propranolol injiziert, bis zu 15 Minuten p. i. wurden anfangs in einminütigen, dann in zweiminütigen Abständen Registrierungen vorgenommen. Danach erhielten die Probanden erneut Glucagon in der Dosierung von $50 \mu\text{g/kg KG}$ mit Registrierungen bis zu 20 Minuten nach Injektionsende.

3. 3. Glucagon-Repetitivgaben (n=4)

3 Repetitivgaben von Glucagon $50 \mu\text{g/kg KG}$ wurden jeweils über 1 Minute über den angelegten Infusionsschlauch in die V. cubitalis injiziert mit

Synchronmessungen jeweils direkt nach Injektionsende, sowie 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 20 und 30 Minuten nach den einzelnen Glucagoninjektionen.

3. 4. Glucagon nach Propranolol-Langzeitgabe (n = 4)

An 4 Versuchspersonen wurde nach einer einwöchigen Propranololbehandlung in einer täglichen Dosierung von 3 mal 40 mg in Tablettenform Glucagon $50 \mu\text{g/kg KG}$ verabreicht. Die letzte Tabletteneinnahme war dabei am Abend vor Versuchsbeginn. Die Versuchsanordnung und zeitliche Folge der Registrierungen wurde wie unter 3. 2. beschrieben durchgeführt.

3. 5. Glucagon-Infusionen (n = 9)

Die Vorbereitungen zu dieser Versuchsreihe entsprachen dem unter 3. 1. beschriebenen Vorgehen. $50 \mu\text{g/kg KG}$ Glucagon wurden in 50 ml einer 5 %igen Glucoselösung aufgelöst und in einer 50 ml Spritze abgefüllt. Mit dem Zeitpunkt 0 wurde der liegende Infusionsschlauch mit der 50 ml Infusionsspritze verbunden und die Lösung mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit infundiert. Anschließend wurden nach 3 Kontrollwerten weitere Registrierungen direkt nach Infusionsbeginn vorgenommen, sowie 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, und allen folgenden 5 Minuten bis 60 Minuten nach Infusionsbeginn. Die durchschnittliche Glucagonzufuhr betrug $0,83 \mu\text{g/kg/min}$.

3. 6. Depot-Glucagon (n = 12)

Nach etwa 30 minütiger Ruhezeit auf einem Untersuchungsbett (die Kurve des Ballistokardiogramms wurde hier nicht aufgenommen) wurden 3 Kontrollregistrierungen aufgezeichnet. Sodann wurden $200 \mu\text{g/kg KG}$ Protamin-Zink-Glucagon in 5 ml Lösungsmittel subkutan in den linken Oberarm injiziert und Synchronaufzeichnungen sofort nach Beendigung der Infusion sowie 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60 und 90 Minuten p. i. durchgeführt. Nach jeder Messung wurde jeweils 5 ml Venenblut zur Bestimmung der Blutglucose, des Serumkaliums sowie der freien Fettsäuren abgenommen.

4. Registriersysteme:

Zur Aufnahme des Carotispulses benutzten wir ein piezoelektrisches Puls-

mikrophon der Fa. Hellige. Der Meßkopf wurde auf den Punkt mit einem breiten Halband fixiert, an dem die A. carotis am deutlichsten zu tasten war. Die Versuchspersonen wurden angehalten, während des Versuchsablaufes ihren Kopf nicht zu bewegen. Eine Korrektur des Meßkopfes war nur in seltenen Fällen notwendig. Der Auflagedruck des Meßkopfes sowie die Spannung des Halsbandes wurden so gewählt, daß die Versuchspersonen einerseits nicht stärker belästigt wurden, andererseits eine gute Registrierung der Pulskurve möglich war. Es wurde dabei darauf geachtet, daß die Carotispulskurve einen möglichst scharfen Beginn des Steilanstiegs und eine gut ausgeprägte Inzisur aufwies. Diese Handhabungen wurden während eines ganzen Versuchsablaufes von einer Person durchgeführt und beibehalten. Bei dem von uns verwendeten Registriersystem werden die Pulsationen der A. carotis über eine mit einem vorspringenden Köpfchen versehene Membran über einen etwa 30 cm langen luftgefüllten Schlauch auf einen elektrischen Druckwandler übertragen. Die Länge des luftgefüllten Schlauches hatte keinen Einfluß auf die registrierten Zeitintervalle, wie in Vorversuchen unseres Labors mit verschiedenen Schlauchlängen festgestellt wurde. Während des Versuches war es mehrmals notwendig, den Innendruck des Schlauches durch Auffüllen mit Luft zu erhöhen, um eine bessere Übertragung der Arterienpulsationen zu erreichen. Auch dieser Eingriff in das Registriersystem wurde von uns in gesonderten Versuchen überprüft und zeigte keinen gerichteten Effekt auf die gemessenen Zeitintervalle.

Das Phonokardiogramm wurde mit einem Hellige Elektrostethoskop (volltransistorisierter Verstärker, Batteriebetrieb) aufgenommen. Das Gerät wurde so eingestellt, daß etwa der Frequenzgang m_1 aufgezeichnet wurde. Der Aufnahmepunkt wurde so gewählt, daß der Beginn des 2. Herztones exakt festzulegen war. Dieser Punkt deckte sich meistens mit dem Erb'schen Punkt.

Als EKG wurde teilweise die Extremitätenableitung II gewählt bei den Versuchen 1. und 2., teilweise wurden in den übrigen Versuchsserien Brustwandableitungen gewählt.

Als 4. unabhängiges Registriersystem wurde das ultraniederfrequente Ballistokardiogramm (System Schwarzer nach den

Angaben von Klensch) verwandt, dazu dessen 1. Differentialableitung. Die Tischplatte des von uns verwandten Ballistokardiographiesystems ist hier zwischen senkrecht gestellte große Blattfedern eingespannt, so daß Bewegungen nur in einer Richtung möglich sind. Die Rückstellkräfte sind gering (wenige Gramm pro 0,1 mm Tischauslenkung), die Eigenfrequenz ist niedrig (0,47 Hz). Bedeutend ist bei dem von uns verwandten System vor allem die Möglichkeit, die Schwingungen des Ballistokardiographietisches je nach Gewicht der Versuchsperson über einen weiten Frequenzbereich kritisch zu dämpfen. Probleme der Ballistokardiographie, der physikalischen Grundlagen, der verschiedenen Ballistokardiographiesysteme, der spezifischen Probleme unseres verwandten ultraniederfrequenten BCG-Eigenfrequenz, Dämpfung, Amplituden- und Phasenfrequenzgang, Relativbewegungen zwischen Körper und Schwingtisch, Eichungsprobleme - sind vor allem in der Dissertationsarbeit von G. LOHMÖLLER aus unserem Labor abgehandelt (98 a). Nach KLENSCH und EGER (76) bezeichnet "H" im Verlaufe der Ballistokardiographenkurve den Zeitpunkt unmittelbar vor der Austreibung des Blutes aus der linken Herzkammer. Der H-I Abschnitt der BCG-Kurve entspricht der Verlagerung von Blut nach cranialwärts. Bei dem Punkt I erfolgt die Umkehr des Hauptblutstromes in caudale Richtung (Aorta descendens). Der sich an "J" anschließende Kurvenanteil wird durch den in der Diastole vorwiegenden Rückstrom des Blutes zum Herzen verursacht. Der Punkt I' in der 1. Differentialableitung des BCG bezeichnet den Punkt, an dem die Geschwindigkeit der Blutverlagerung nach cranial ihren Maximalwert erreicht.

5. Ablauf der Einzelmessung

Vor jeder Messung wurde die Pulsfrequenz elektrokardiographisch, sowie die Form und Amplitude des Carotispulses kontrolliert und gegebenenfalls durch Luftfüllung in den Schlauch zwischen Membran und elektrischem Umwandler korrigiert. Danach wurden die Versuchspersonen dazu angehalten, zu inspirieren und wieder bis zur Atemmittellage auszuatmen und entspannt liegen zu bleiben. Nach Einstellen der Atemmittellage wurde der ULF-BCG Tisch entarretiert, das Phonokardiogramm eingeschaltet und die Simultanregistrierungen mit einer Papiergeschwindigkeit von 100 mm/sec durchge-

führt. Die Registrierdauer betrug etwa 8 bis 10 Herzaktionen. Nach Anreicherung des BCG-Tisches, Ausschaltung des Phonokardiographen und der Aufforderung weiterzuatmen, wurde der Blutdruck auskultatorisch ermittelt. Eine Übersicht über die Originalkurvenverläufe zeigt die Abbildung 3.

6. Auswertung der Versuchsergebnisse

Bei einer Papiergeschwindigkeit von 100 mm/sec. beträgt die Zeiteinteilung 10 msec. = 1 mm. Von den im Mittel 8 registrierten Herzaktionen wurden jeweils 5 aufeinanderfolgende ausgewertet, die bei der Atemmittellage unserer Versuchspersonen einen repräsentativen Mittelwert ergeben, da ein Einfluß der Atmung auf die systolischen Zeitintervalle ausgeschlossen werden konnte (WEISSLER et al (182). Folgende Punkte wurden auf 0,1 mm Genauigkeit entsprechend 1 msec ausgewertet: Q im EKG als Beginn der elektrischen Kammererregung. Da in den meisten Fällen Q nicht vorhanden oder unscharf dargestellt war, wurde die Spitze der R-Zacke gemessen und nach Feststellung einer konstanten QR-Dauer diese zu dem gemessenen Wert für R addiert. Von der Carotispulskurve wurde der Punkt A als Beginn des Steilanstiegs und der Punkt I_n als Inzision der Carotispulskurve gemessen. In den Fällen, in denen ein exakter Punkt A aus dem Kurvenverlauf nicht zu ermitteln war, wurde die Tangente an den Steilanstieg der Carotispulskurve gelegt und deren Schnittpunkt mit der Grundlinie als Punkt A betrachtet. Aus dem Phonokardiogramm wurde der Beginn des 2. Herztones II gemessen, der durchweg als erstes Minimum der Schwingungen des 2. Herztones äußerst exakt festzustellen war. Aus der Kurve des BCG wurden die Punkte H und I sowie aus der 1. Differentialableitung dieser Kurve der Punkt I' ermittelt. Der Winkel Alpha wurde durch eine Tangente an den HI-Abfall mit der Horizontalen gemessen und als Tangens Alpha aufgezeichnet. Die Höhe $h_{I'J'}$ wurde als der Abstand zweier paralleler horizontaler Tangenten ermittelt, die die Punkte I' und J' mit der 1. Differentialableitung des BCG gemeinsam hatten. Jede Meßgröße wurde unabhängig voneinander über den gesamten Versuchsablauf von ein und derselben Person ermittelt. Eine gleichzeitige Ermittlung mehrerer Meßgrößen des gleichen Kurvenabschnittes und damit eine subjektive Verfälschung der gemessenen Parameter wurden dadurch vermieden. Aus

Abbildung 3

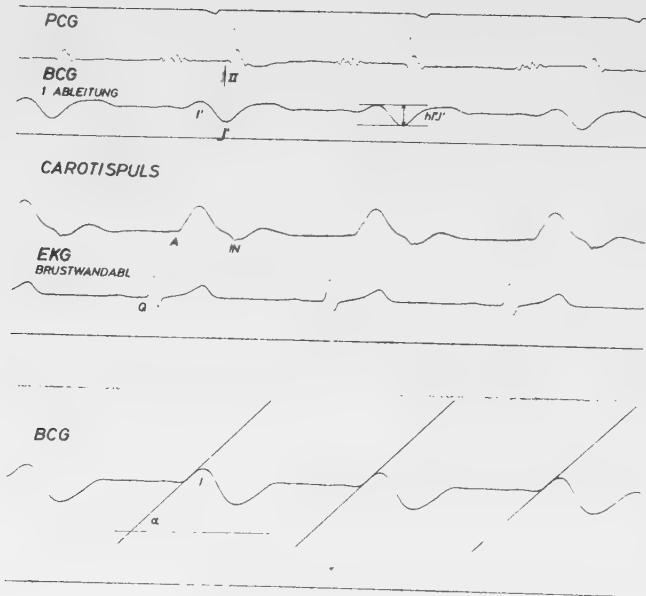


Abbildung 3:
Originalkurvenverläufe. PCG bezeichnet die Kurve des Phonokardiographen, BCG die Kurve des Ballistokardiographen. Eingezeichnet sind die Punkte Q des EKG (Brustwandableitung), A und IN der Carotispulskurve, I und der Winkel Alpha des Ballistokardiogrammes, I' , J' sowie die Höhe $hI'J'$ der ersten Differentialableitung des Ballistokardiogrammes sowie der Punkt II des Phonokardiogrammes.

jeweils 5 aufeinander folgenden Herzaktionen wurden zu jedem Meßzeitpunkt die entsprechenden Zeitabstände QA, QIn, QII, QI, QI' sowie h I'J' ermittelt. Die Frequenz wurde aus den gemittelten RR-Abständen errechnet. Aus den so errechneten Mittelwerten wurde die linksventrikuläre Auswurfzeit als Differenz von QIn und QA, die zentrale Pulswellenlaufzeit als Differenz von QIn und QII ermittelt. Diese Mittelwerte wurden dann nach Versuchspersonen, Meßgrößen, Zeitpunkt und Applikationsweise katalogisiert. Zur statistischen Auswertung wurden die 3 gemessenen Kontrollwerte, als arithmetisches Mittel von jeweils 5 ausgewerteten Herzaktionen, gemittelt. Dieser Wert war der Ausgangswert für den gepaarten Vergleich nach STUDENT (162) für verbundene Stichproben. Dabei wurde jeder errechnete Mittelwert aus 5 Meßwerten zu jedem Zeitpunkt des Versuches mit diesem Ausgangswert verglichen.

III. ERGEBNISSE

1. Glucagon-Vorversuche

Die Tabelle 1 enthält die Zahlenwerte des Versuchsablaufes nach einer Glucagondosierung von 50 μ g/kg Körpergewicht intravenös über 1 Minute an 3 Versuchspersonen infundiert. Diese Versuche dienten dazu, festzustellen, ob überhaupt eine Änderung der systolischen Zeitintervalle zu beobachten war. Es zeigt sich aus den Mittelwerten dieser 3 Versuchspersonen, daß der systolische und diastolische Blutdruck mit einem Maximum nach der 1. Minute ansteigen, wobei dieser Blutdruckanstieg über 30 Minuten andauerte. Die Herzfrequenz wird ebenfalls mit einem Maximum nach 1 Minute beschleunigt. Die unabhängig voneinander gemessenen Parameter QA und QI werden verkürzt bei einem etwa gleichen Zeitablauf, QII und QIn werden ebenfalls reduziert. Die linksventrikuläre Auswurfzeit QIn minus QA zeigt eine kurzzeitige starke Verkürzung von etwa 7 Minuten. Die zentrale Pulswellenlaufzeit ändert sich gleichzeitig nicht richtungsgebunden. Die Abbildung 4 zeigt eine Synopsis dieser Vorergebnisse, die nur eine Tendenz aufzeigt. Wegen der geringen Zahl der Versuche ist jedoch keine Aussage über die statistische Sicherung dieser Ergebnisse möglich. Die Werte für die Zeiten 45 und 60 Minuten nach Injektionsende zeigen etwa wieder die Ausgangswerte an. Zur Verifizierung dieser Tendenzen und zur Beurteilung des Signifikanzverhaltens wurde die zweite Versuchsserie an 8 Versuchspersonen durchgeführt.

Tabelle 1:

	KØ	0	1	2	5	10	15	30	45	60
RRsyst mm Hg	127,3	143,3	144,0	139,3	136,7	131,7	133,3	130,0	125,0	125,0
RRdast mm Hg	75,0	74,3	81,3	79,3	80,0	78,3	74,0	72,7	71,7	75,0
T msec	877	683	553	590	677	880	860	880	873	867
QA msec	132,7	106,7	101,3	104,3	117,3	126,3	123,0	136,3	139,3	143,7
QI msec	241,7	222,7	206,7	216,0	232,7	239,0	232,3	234,7	244,0	249,7
QII msec	390,3	342,0	316,3	326,0	355,7	384,0	378,3	379,3	380,7	378,0
QIn msec	432,0	385,7	352,3	369,0	395,3	427,0	422,7	421,0	424,3	425,3
QIn-QA msec	295,3	279,0	251,0	264,7	278,0	300,7	299,7	284,7	283,0	281,6
QIn-QII	41,0	43,7	36,0	43,7	39,6	43,0	44,4	41,7	43,7	46,7

KØ : Mittelwert aus 3 Kontrollwerten

Abbildung 4

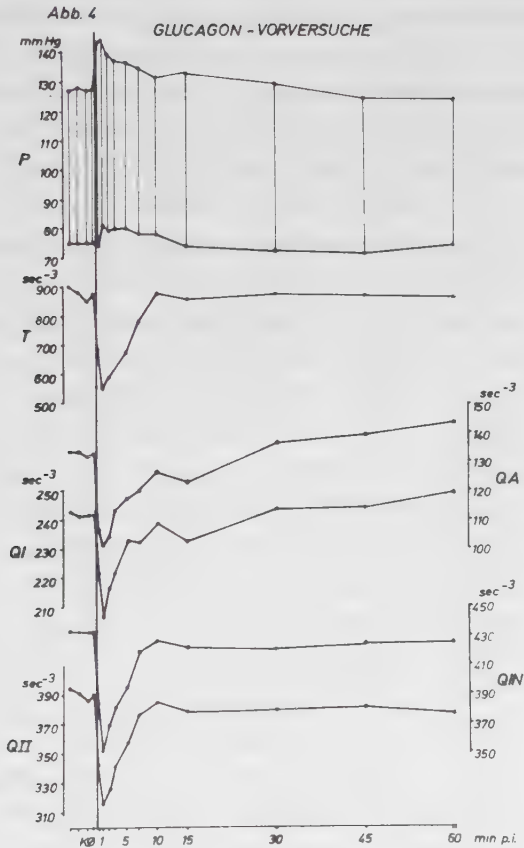


Abbildung 4:

Synopsis der Versuchsergebnisse der Vorversuche an 3 Versuchspersonen nach einer intravenösen Bolusinjektion von Glucagon in einer Dosierung von 50 μ g/kg Körpergewicht.

P bezeichnet den Blutdruck, T die gemessenen RR-Abstände, QA, QI, QIn und QII. die entsprechend bezeichneten Abstände.

Zeiteinteilung: 2 mm = 1 Minute, letzter Wert vor der Injektion von Glucagon 50 μ g/kg KC entspricht K $\emptyset$, dem Mittelwert aus 3 Kontrollwerten.

2. Glucagon-Propranolol-Glucagon

Abbildung 5 enthält die Mittelwerte aus allen Versuchen. In der 1. Minute nach Glucagongabe stieg der systolische Blutdruck im Mittel um 9,8 % von 124,75 auf 136,37 mm Hg ($p < 0,005$) und blieb bis 10 Minuten nach der Injektion noch signifikant erhöht. Der diastolische Blutdruck war nur sofort und 5 Minuten nach der Injektion signifikant erhöht, 15 Minuten nach der Injektion wurde er signifikant erniedrigt. Die Herzfrequenz nahm um 45 % von 61,8 Schlägen/Minute auf 89,6 Schlägen/Minute zu ($p < 0,001$). Zu beachten ist hierbei die niedrige Ausgangsfrequenz von 61,8 Schlägen/Minute im Mittel bei 8 Versuchspersonen, ein Zeichen der gut entspannten Ruhelage und des erhöhten Vagotonus der durchweg Sport treibenden Studenten. QA und QI' als Parameter der Anspannungszeit wurden parallel verkürzt, wobei ein Maximum ebenfalls nach einer Minute nach Beendigung der Glucagoninjektion erreicht wurde. QA wurde von 160 msec auf 139,5 msec ($p < 0,001$) verkürzt, QI' von 221,5 msec auf 205,63 msec ($p < 0,001$). Diese Verkürzung ließ sich bis 20 Minuten nach Injektionsende signifikant nachweisen. In gleicher Weise veränderten sich der HI-Abfall im Ballistokardiogramm bzw. vergrößerte sich der Tangens Alpha der Tangente an den HI-Abfall des BCG. Die Größen QIn und QII als Parameter der elektromechanischen Systolendauer verkürzten sich synchron zu den anderen Größen von 459,25 msec auf maximal 413,12 msec 1 Minute p. i. für QIn ($p < 0,001$), sowie von 415,87 msec auf maximal 368,75 msec 1 Minute p. i. für QII ($p < 0,001$). Diese Verkürzungen blieben ebenfalls bis 15 bzw. 20 Minuten nach Injektionsende signifikant. Ähnlich verhielt sich die systolische Auswurfzeit QIn - QA, die bis 3 Minuten nach Injektionsende signifikant verkürzt wurde. Die Maximalwirkung war übereinstimmend bei allen Parametern nach 1 Minute nach Beendigung der Glucagoninjektion erreicht, der Blutdruckanstieg sowie die Frequenzbeschleunigung blieben bis 10 Minuten p. i. signifikant, während die Werte von QA und QI' noch bis zu 20 Minuten nach Injektionsende signifikant blieben. Die Signifikanzbezeichnungen beziehen sich dabei auf einen Vergleich der Einzelwerte nach der Glucagoninjektion zu dem Mittelwert der Kontrollwerte vor der Glucagoninjektion bei den einzelnen Versuchspersonen. Die Zahlenwerte sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben
der Werte nach der ersten Glucagoninjektion

	KØ	O	1	2	5	7	10	15	20
RRsyst	124,75	132,75	136,37	133,25	133,25	130,37	130,25	128,25	129,50
mm Hg $\pm$	9,51	14,40	11,78	9,28	8,83	9,33	7,69	7,48	7,79
p		0,05	0,005	0,001	0,01	n.s.	0,02	n.s.	n.s.
RRdast	79,50	84,87	85,62	82,62	84,25	81,87	78,00	75,25	78,12
mm Hg $\pm$	8,32	8,58	9,78	7,02	4,81	5,90	7,68	7,26	10,00
p		0,005	n.s.	n.s.	0,05	n.s.	n.s.	0,005	n.s.
T	97,12	80,37	67,00	76,87	84,75	87,50	90,75	94,62	96,00
sec $\pm$	15,15	14,81	6,96	10,57	10,56	9,86	10,38	10,20	13,09
p		0,001	0,001	0,005	0,005	0,02	0,05	n.s.	n.s.
QA	160,00	152,25	139,50	145,12	151,75	148,75	150,00	150,87	151,87
msec $\pm$	10,75	14,42	8,31	8,59	9,79	8,21	8,92	7,46	5,97
p		0,001	0,001	0,001	0,05	0,01	0,02	0,05	0,01
QI'	221,50	211,37	202,50	205,00	212,62	211,62	212,87	211,12	211,12
msec $\pm$	13,77	14,23	9,95	14,26	12,66	12,35	13,74	12,38	12,93
p		0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
QII	415,87	394,00	368,75	388,75	404,75	405,25	407,37	408,25	408,75
msec $\pm$	27,37	34,80	22,19	25,39	28,95	25,19	25,86	24,87	22,07
p		0,005	0,001	0,001	0,005	0,001	0,01	0,02	0,05
QIn	459,25	438,00	413,12	428,87	448,50	450,25	451,87	451,37	453,37
msec $\pm$	29,17	35,57	18,75	20,11	27,47	24,55	23,40	22,29	21,60
p		0,005	0,001	0,001	0,01	0,02	n.s.	0,02	n.s.
tan a	0,791	1,002	1,075	0,860	0,848	0,808	0,857	0,863	0,963
$\pm$	0,162	0,202	0,320	0,202	0,150	0,168	0,150	0,171	0,142
p		0,01	0,02	n.s.	n.s.	n.s.	0,05	n.s.	0,005
QIn-QA	299,25	287,00	276,12	283,75	296,75	301,75	300,87	300,50	302,25
msec $\pm$	21,16	24,32	17,53	14,55	22,94	20,94	20,24	20,70	19,10
p		0,001	0,001	0,005	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,05

KØ bezeichnet den Mittelwert der 3 Kontrollwerte vor der Glucagoninjektion. O bezeichnet den Zeitpunkt direkt nach Beendigung der Injektion. n.s. bedeutet nicht signifikant (p größer als 0,05).

Die Werte K 35 und K 40 der Tabelle 3 entsprechen den Werten 35 und 40 Minuten nach der ersten Glucagoninjektion. Sie zeigten bis auf eine persistierende Verkürzung der QI' -Zeit keine statistischen Unterschiede zu den Kontrollwerten vor der ersten Glucagoninjektion, die das Signifikanzniveau von 1 % überschritten. Die anschließende Propranolol-injektion von 100 μ g/kg Körpergewicht führte zu einer signifikanten Abnahme des systolischen Blutdruckes ohne Änderung des diastolischen

Tabelle 3: Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben der Werte nach der sich an die erste Glucagoninjektion anschließende Propranololinjektion

	k35	KØ	0	1	2	3	5	10	15
RRsyst	125,12	125,25	125,75	123,50	120,62	119,00	120,25	119,62	119,00
mm Hg $\pm$	8,69	8,80	6,26	7,84	5,89	5,10	6,61	6,63	8,05
p	n.s.		n.s.	n.s.	0,01	0,01	0,005	0,02	0,01
RRast	80,87	80,25	79,62	80,50	81,12	78,37	79,37	80,50	82,62
mm Hg $\pm$	8,69	8,29	9,52	10,21	9,66	10,06	10,59	10,91	8,03
p	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
T	101,38	102,00	105,87	109,50	110,50	113,00	113,37	111,87	107,50
sec $\pm$	12,83	13,56	14,96	18,11	13,70	14,86	14,54	15,85	12,36
p	n.s.		0,05	n.s.	0,01	0,001	0,001	0,02	n.s.
QA	158,25	157,75	159,50	164,62	165,12	167,12	167,75	174,25	175,87
msec $\pm$	8,79	7,95	8,38	7,63	9,62	9,89	8,79	11,15	8,07
p	n.s.		n.s.	0,005	0,005	0,001	0,005	0,001	0,001
QI'	216,12	214,63	218,40	219,54	223,20	224,88	226,12	233,37	233,37
msec $\pm$	12,92	12,26	12,89	13,34	15,73	14,81	14,32	18,00	13,80
p	0,05		n.s.	0,05	0,02	0,02	0,02	0,005	0,001
QII	411,87	411,75	416,37	422,62	423,00	425,37	424,62	427,50	425,62
msec $\pm$	23,95	23,25	24,17	21,51	22,03	22,82	20,75	21,04	20,22
p	n.s.		0,02	0,02	0,005	0,001	0,001	0,001	0,01
QIn	457,62	457,62	461,00	467,87	468,12	470,87	469,87	472,62	469,75
msec $\pm$	25,82	25,87	22,62	20,70	19,88	20,39	18,36	20,69	18,47
p	n.s.		n.s.	0,05	0,02	0,005	0,02	0,005	0,05
tan a	0,970	0,985	0,912	0,891	0,855	0,829	0,835	0,786	0,721
$\pm$	0,174	0,137	0,160	0,148	0,186	0,200	0,245	0,145	0,184
p	0,005		0,05	0,05	0,05	0,05	n.s.	0,005	0,005
QIn-QA	301,87	300,12	301,50	303,25	303,00	303,75	302,50	298,37	293,87
msec $\pm$	25,34	23,61	21,55	22,13	20,03	20,58	19,75	21,04	20,03
p	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

K35 bezeichnet den Kontrollwert 35 Minuten nach der ersten Glucagoninjektion. KØ ist der Mittelwert aus den Werten 35 und 40 Minuten nach der ersten Glucagoninjektion und gleichzeitig Ausgangswert für den gepaarten Vergleich für verbundene Stichproben bei den einzelnen Versuchspersonen. 0 bezeichnet den Wert direkt nach Beendigung der Propranololinjektion.

Blutdruckes. Ebenso kam es zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Herzfrequenz unter der Wirkung des Betablockers. Die Werte für QA und QI', sowie für QIn und QII nahmen parallel deutlich und signifi-

Tabelle 4: Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben
der Werte nach der sich an die Propranololinjektion an-
schließenden zweiten Glucagoninjektion

	K15	O	1	3	5	7	10	15	20
RRsyst	119,00	126,37	131,25	130,12	131,25	132,12	128,87	125,37	124,12
mm Hg $\pm$	8,05	10,56	7,45	7,01	7,71	9,09	7,82	5,31	7,83
p		0,005	0,001	0,005	0,005	0,01	0,001	0,005	0,02
RRdast	82,62	87,25	96,50	93,75	94,12	90,00	88,62	82,87	82,86
mm Hg $\pm$	8,03	10,71	8,94	8,44	7,62	9,07	6,55	8,05	8,69
p		0,05	0,001	0,001	0,001	0,005	n.s.	n.s.	n.s.
T ₋₂	107,50	102,20	95,25	92,50	91,37	95,25	98,87	105,12	103,37
sec $\pm$	12,36	12,40	11,15	13,42	8,85	10,85	12,06	15,00	10,43
p		0,05	0,01	0,001	0,001	0,001	0,005	n.s.	0,05
QA	175,87	174,87	179,00	177,57	175,37	171,50	168,12	160,75	160,00
msec $\pm$	8,07	8,40	12,21	11,62	9,25	8,69	10,41	7,58	6,60
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,05	0,001	0,001
QI'	233,37	233,75	238,37	235,62	234,37	232,25	227,62	221,75	221,50
msec $\pm$	13,80	15,89	17,15	15,45	14,79	13,64	15,23	14,27	15,02
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	ns.	n.s.	0,001	0,001
QII	425,62	424,62	422,25	423,25	420,00	422,50	420,62	422,50	420,25
msec $\pm$	20,22	19,32	23,69	25,38	21,93	19,55	21,75	19,90	18,96
p		n.s.	n.s.	n.s.	0,01	0,01	0,005	n.s.	0,005
QIn	469,75	467,00	463,50	465,75	461,87	465,87	464,87	465,75	462,75
msec $\pm$	18,47	21,51	19,96	21,31	17,62	18,12	18,44	19,67	18,36
p		n.s.	0,02	n.s.	0,001	n.s.	0,001	n.s.	0,001
tan a	0,721	0,713	0,672	0,696	0,642	0,672	0,747	0,778	0,815
$\pm$	0,184	0,144	0,170	0,164	0,213	0,210	0,192	0,117	0,157
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,05
QIn-QA	293,87	292,12	286,50	288,12	286,37	294,37	296,75	303,75	301,50
msec $\pm$	20,03	20,92	20,31	20,45	15,87	18,58	17,50	20,69	17,99
p		n.s.	0,005	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,005	0,005

K15 bezeichnet den Kontrollwert 15 Minuten nach der Propranololinjektion (siehe Tabelle 3). O bezeichnet den Wert direkt nach der zweiten Glucagoninjektion. p bezeichnet das Signifikanzniveau bezogen auf K15 im gepaarten Vergleich bei verbundenen Stichproben im t-Test.

kant zu, während der Tangens des Winkels α des HI-Abfalles im BCG wieder entsprechend abnahm. Die Signifikanzbezeichnungen beziehen sich hier auf einen gepaarten Vergleich der Einzelwerte jeder Versuchsperson nach Gabe von Propranolol zu dem Mittelwert aus den Werten K35

und K40 nach der ersten Glucagongabe. Während der Frequenzeffekt nach der Propranololgabe nach 4 Minuten p. i. schon rückläufig war, nahmen die Werte für QA und QI' sowie QIn und QII deutlich zu und lagen 15 Minuten nach Injektionsende signifikant über den Kontrollwerten. Ebenso zeigte sich eine signifikante Abnahme des systolischen Blutdruckes zu diesem Zeitpunkt, sowie eine deutliche Zunahme des Winkels der Tangente an den HI-Abfall des BCG. Die Zahlenwerte sind aus der Tabelle 3 zu entnehmen.

Nach der anschließenden zweiten Gabe von Glucagon stieg der systolische Blutdruck deutlich langsamer als bei der ersten Gabe an. Er erreichte sein Maximum erst 7 Minuten nach der 2. Glucagoninjektion mit einem Anstieg von 11,1 % von 119 mm Hg 15 Minuten nach der Propranololinjektion auf 132,12 mm Hg (p kleiner als 0,01). Der diastolische Blutdruck stieg gegenüber der ersten Glucagoninjektion deutlich verstärkt an und zeigte ein Maximum direkt in der ersten Minute nach der 2. Injektion mit weiterhin statistisch signifikant erhöhten Werten bis 7 Minuten nach der zweiten Glucagongabe. Das Maximum des Frequenzanstieges nach der zweiten Glucagoninjektion trat ebenfalls gegenüber der ersten Gabe verzögert auf. Die Herzfrequenz stieg an um 17,7 % von 55,8 Schlägen/Minute 15 Minuten nach der Propranololinjektion auf 65,7 Schläge/Minute erst 5 Minuten nach der zweiten Glucagoninjektion (p kleiner als 0,001). QA und QI' stiegen im Gegensatz zur ersten Glucagoninjektion zunächst geringfügig an, um dann nach 5 bzw. 7 Minuten nach der zweiten Glucagoninjektion den Kontrollwert zu unterschreiten. Diese Verkürzungen wurden von der 12. bis zur 20. Minute nach der zweiten Glucagoninjektion gegenüber dem Kontrollwert statistisch signifikant. QIn und QII zeigten von der 4. bis zur 20. Minute nach der 2. Glucagongabe statistisch signifikante geringfügige Verkürzungen gegenüber dem Kontrollwert 15 Minuten nach der Propranololgabe mit Ausnahme des Wertes 15 Minuten p. i. QIn wird im Gegensatz zu QII auch in der ersten und zweiten Minute nach der 2. Glucagoninjektion signifikant verkürzt. Der sofortige Maximaleffekt, der sich nach der ersten Glucagoninjektion zeigte, konnte jedoch auch bei diesen Meßgrößen nach der zweiten Hormongabe nicht mehr beobachtet werden. Der

Winkel der Tangente an den HI-Abfall mit der Horizontalen zeigte ähnlich wie QA und QI' im Gegensatz zur ersten Glucagoninjektion anfänglich einen weiteren Abfall gegenüber dem Kontrollwert 15 Minuten nach der Propranololinjektion und stieg erst 5 Minuten p. i. wieder allmählich an. Er überschritt 20 Minuten nach der zweiten Glucagoninjektion den Kontrollwert 10 Minuten p. i. und wurde statistisch signifikant verlängert. Die zentrale Pulswellenlaufzeit QIn - QII zeigte während des gesamten Versuchsablaufes keine Änderung, entsprechend einem nahezu parallelen Kurvenverlauf der beiden Meßgrößen. Die systolische Auswurfzeit QIn - QA nahm bis zur 2. Minute nach der ersten und nach der zweiten Glucagoninjektion statistisch signifikant ab, während sie nur nach der zweiten Glucagongabe von der 12. bis zur 20. Minute signifikant verlängert wurde. Die Zahlenwerte der Meßgrößen nach der zweiten Glucagoninjektion sind aus der Tabelle 4 zu entnehmen.

Eine Synopsis der Ergebnisse während und nach der ersten Glucagoninjektion ("G"), nach der anschließenden Propranololinjektion ("P") und der darauf folgenden zweiten Glucagoninjektion ("G") zeigt die Abbildung 5.

Die Abbildung 6 zeigt die gleichen Kurvenverläufe, wie die Abbildung 5, jedoch wurde zusätzlich in den Frequenzverlauf die Wirkung einer einmaligen Propranololinjektion und deren Dauer eingezeichnet. Hierbei zeigte sich, daß die Wirkung der zweiten Glucagoninjektion nicht durch den einfachen Wirkungsverlust der vorherigen Propranololmedikation zu erklären ist. Im Gegenteil, Glucagon verändert den Kurvenverlauf ganz spezifisch. Die Meßgrößen entstammen einem Versuch unseres Labors über die Wirkungsweise einer intravenösen Propranololgabe in einer Dosierung von $100 \mu\text{g/kg KG}$ an 8 Versuchspersonen nach der gleichen Methodik, wie die hier aufgeführten Versuchsreihen (109).

3. Glucagon - Repetitiv - Versuche

Die Tabellen 5, 6 und 7 zeigen die Zahlenwerte nach einer dreimaligen Repetitivgabe von jeweils $50 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht Glucagon im Abstand von 30 Minuten an 6 Versuchspersonen.

Abbildung 5

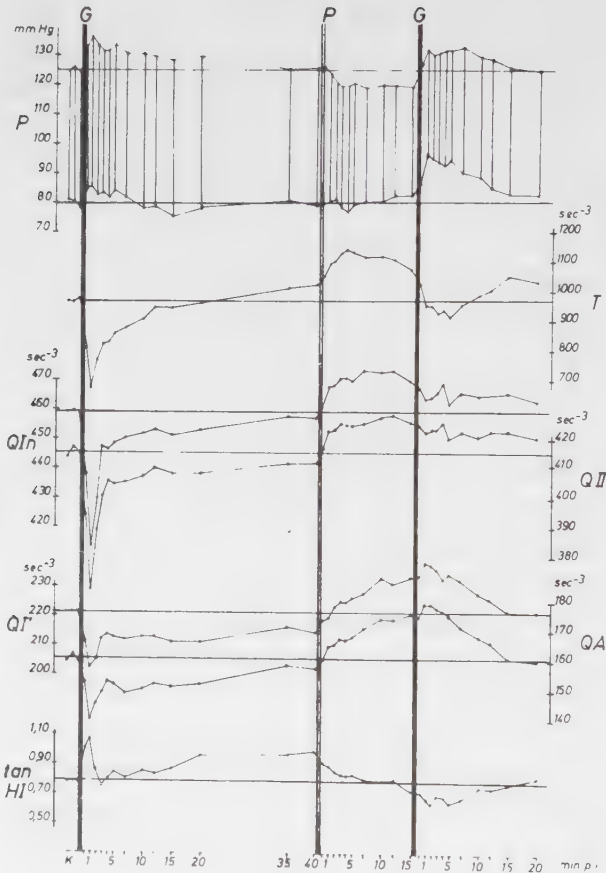


Abbildung 5:

Synopsis der Versuchsergebnisse vor und nach der ersten Glucagoninjektion ("G") von $50 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht über 1 Minute injiziert, nach der sich anschließenden Propranololinjektion ("P") von $100 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht und der darauf folgenden zweiten Glucagoninjektion ("G") von $50 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht.

P bezeichnet den Blutdruck, T die gemessenen RR-Abstände, tan HI den Tangens des Winkels Alpha der Tangente an den HI-Abfall mit der Horizontalen.

Abbildung 6

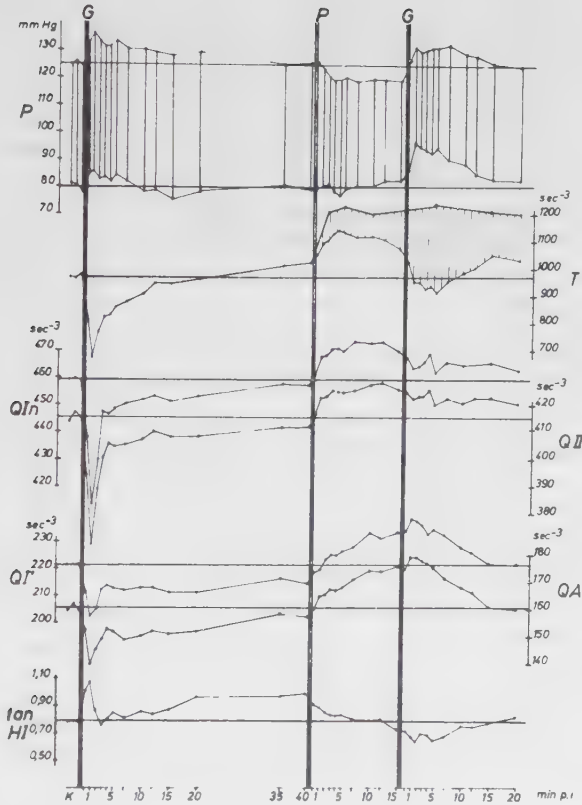


Abbildung 6:
Synopsis der Versuchsergebnisse entsprechend der Abb. 5. Es wurde hier jedoch in den Frequenzverlauf die Wirkung einer einmaligen Propranololapplikation eingezeichnet. Die Zeiteinteilung entspricht dabei den in der Abbildung unten angegebenen Werten.

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen nach der ersten Glucagoninjektion einer dreimaligen Glucagonrepetitivgabe.

	KØ	OpG ₁	1	2	5	10	15	20	30
RRsyst	121,30	128,80	134,00	131,00	129,00	127,30	123,50	122,67	122,17
mm Hg ±	5,47	10,24	8,10	5,74	9,43	9,62	7,52	8,12	5,61
RRdast	80,17	85,83	88,83	84,30	85,50	80,00	78,50	79,17	79,30
mm Hg ±	6,59	9,31	6,43	12,45	8,71	9,80	7,91	6,74	6,07
T	104,00	92,67	72,83	81,50	89,17	93,00	97,67	100,00	102,30
sec ⁻²	7,64	15,26	11,65	3,94	10,62	4,28	6,13	6,95	10,76
QA	155,00	151,50	142,00	145,00	144,17	144,17	145,30	147,17	150,30
msec ±	7,23	9,18	8,04	5,35	7,06	8,13	8,30	7,20	7,63
QII	425,83	408,30	378,30	402,00	408,67	411,67	412,17	409,50	412,00
msec ±	10,29	27,47	15,87	7,66	13,88	8,73	9,46	8,38	10,91
QIn	465,83	448,30	423,67	441,00	448,30	450,83	452,30	448,30	453,17
msec ±	13,43	26,56	22,57	6,50	11,71	10,85	13,42	9,51	12,92

KØ Mittelwert aus 3 Kontrollwerten vor der ersten Glucagoninjektion.

OpG₁ bezeichnet den Meßwert direkt nach Beendigung der ersten Glucagoninjektion.

Wie schon in den beiden ersten Versuchsreihen läßt sich auch hier ein Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes nachweisen. Der systolische Blutdruck steigt von 121,3 mm Hg auf 134,0 mm Hg entsprechend 10,48 %. Gleichzeitig wird der RR-Abstand erheblich verkürzt, entsprechend einer Frequenzbeschleunigung von 57,7 Schlägen/Minute auf 82,4 Schlägen/Minute, um 24,7 Schläge/Minute oder 42,8 %. Parallel dazu werden der QA-Abstand sowie QII und QIn verkürzt, der QA-Abstand von 155,0 msec auf 142,0 msec entsprechend 8,4 %. Auch hier zeigen sich streng parallel verlaufende Kurven von QIn und QII, entsprechend einer unveränderten Pulswellenlaufzeit QIn - QII. Die Maximalwerte werden auch bei diesem Versuchsansatz 1 Minute nach Beendigung der Glucagoninjektion gesehen. 30 Minuten nach der ersten Glucagongabe sind die Ausgangswerte des Blutdruckes und der Herzfrequenz in etwa wieder erreicht bei noch geringfügig persistierenden Verkürzungen von QA sowie QIn und QII.

Die Zahlenwerte der Tabellen 6 und 7, sowie die entsprechenden Kurvenverläufe nach der zweiten und dritten Glucagoninjektion sind mit den Werten nach der ersten Glucagoninjektion vergleich-

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen nach der zweiten Glucagoninjektion einer dreimaligen Repetitivgabe des Pankreas-hormones.

	3OpG ₁	OpG ₂	1	2	5	10	15	20	3OpG ₂
RRsyst	122,17	129,17	131,50	132,50	130,17	126,30	128,50	124,83	122,17
mm Hg $\pm$	5,61	7,95	4,96	6,92	5,30	5,71	6,97	8,97	5,61
RRdast	79,30	83,30	85,30	86,50	84,00	81,17	79,50	77,30	78,67
mm Hg $\pm$	6,07	7,69	10,74	8,12	8,85	7,40	7,87	8,99	7,45
T	102,30	91,30	85,17	87,83	91,30	98,83	95,83	97,30	97,67
sec ⁻²	10,76	10,34	10,78	8,43	7,20	8,82	8,67	7,63	8,24
QA	150,30	147,50	143,67	145,67	145,83	147,00	146,17	149,30	150,50
msec $\pm$	7,63	8,54	10,73	10,73	9,68	11,65	7,17	8,08	8,30
QII	413,00	398,00	392,00	397,50	403,17	407,67	408,03	411,83	408,30
msec $\pm$	10,92	14,24	15,33	11,20	6,44	10,44	8,73	9,67	8,24
QIn	453,17	439,67	432,16	436,67	442,33	447,00	446,50	450,83	449,17
msec $\pm$	12,92	14,40	14,88	10,95	10,13	14,13	13,86	12,48	8,71

3OpG₁ ist der Meßwert 30 Minuten nach der 1. Glucagoninjektion, OpG₂ der Meßwert direkt nach Beendigung der zweiten Glucagoninjektion, 3OpG₂ der Meßwert 30 Minuten nach der zweiten Glucagoninjektion.

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen nach der dritten Glucagoninjektion einer dreimaligen Glucagonrepetitivgabe.

	3OpG ₂	OpG ₃	1	2	5	10	15	20	30
RRsyst	122,17	131,80	136,20	135,40	131,20	128,40	125,40	124,00	120,80
mm Hg $\pm$	5,61	5,53	4,83	4,88	4,70	7,06	7,47	6,27	4,26
RRdast	78,67	81,00	83,20	84,80	83,00	78,20	76,00	75,60	73,80
mm Hg $\pm$	7,45	8,00	7,73	6,05	6,75	6,58	7,72	6,41	5,95
T	97,67	83,20	74,20	82,00	89,80	95,40	92,80	92,60	99,00
sec ⁻²	8,24	9,17	9,11	7,40	4,66	10,27	6,24	9,22	10,33
QA	150,50	146,20	140,80	141,60	145,80	145,00	147,80	149,80	151,80
msec $\pm$	8,30	8,45	8,08	11,79	7,60	8,17	6,79	9,41	8,61
QII	408,30	389,80	377,60	386,60	397,20	404,00	405,60	407,40	408,80
msec $\pm$	8,24	13,10	13,40	11,30	9,91	10,18	9,22	9,00	13,01
QIn	449,17	433,00	420,40	426,00	440,20	444,40	447,20	450,60	451,60
msec $\pm$	8,71	9,94	13,03	10,53	19,88	9,41	12,95	12,27	14,92

3OpG₂ bezeichnet den Meßwert 30 Minuten nach der zweiten Glucagoninjektion, OpG₃ den Meßwert direkt nach Beendigung der dritten Glucagoninjektion.

Abbildung 7

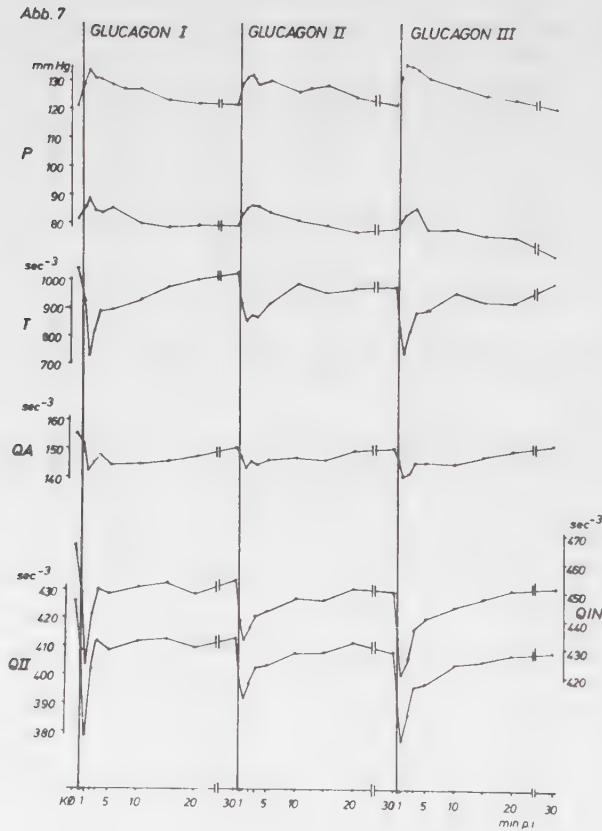


Abbildung 7:

Synopsis der Versuchsergebnisse einer dreimaligen Repetitivgabe von 50 μ g/kg Körpergewicht Glucagon im Abstand von je 30 Minuten. Der Übersichtlichkeit halber sind die Zeitabstände zwischen 20 und 30 Minuten nach jeder Glucagoninjektion zusammengedrängt aufgezeichnet und stimmen mit der vorher gewählten Zeiteinteilung nicht mehr überein.

bar. Ein Vergleich der Maximaleffekte jeweils 1 Minute nach der Glucagoninjektion zeigt einen Anstieg des systolischen Blutdruckes von 10,48 % nach der ersten Hormongabe, von 8,48 % nach der zweiten Hormongabe und einen Anstieg von 11,47 % nach der dritten Glucagoninjektion bei vergleichbaren Ausgangswerten jeweils 30 Minuten p. i. in Bezug zum Kontrollwert vor der Glucagongabe. Die Frequenzeffekte sind jedoch schwankender. Einem Frequenzanstieg von 42,8 % nach der ersten Glucagongabe stehen ein Anstieg von 20,0 % nach der zweiten und ein Anstieg von 31,6 % nach der dritten Glucagoninjektion gegenüber. Die langsam steigende Frequenz der Ausgangswerte ist hierbei jedoch zu beachten, da ja ein Frequenzanstieg von fast 4 Schlägen/Minute des 3. Kontrollwertes (30 Minuten nach der 2. Glucagongabe) gegenüber dem 1. Wert vor der Glucagongabe schon einem prozentualen Unterschied von über 6 % entspricht bezogen auf die Ausgangsfrequenz von 57,7 Schlägen pro Minute. Ähnliches ist zum Verhalten der QA-Abstände zu sagen, die beim ersten Maximaleffekt eine Verkürzung um 8,4 % zeigen, beim zweiten um 4,1 %, beim dritten wiederum um 6,46 %. Unter Berücksichtigung dieser Verschiebungen der Prozentwerte entsprechend den veränderten Ausgangswerten können diese Versuchsergebnisse dahingehend interpretiert werden, daß eine intravenöse Repetitivgabe von Glucagon im Abstand von 30 Minuten keinen Wirkungsverlust erkennen läßt. Das Phänomen der Tachyphylaxie läßt sich also für das Pankreashormon und seiner Wirkung am Herzen nach dreimaliger Gabe im Abstand von 30 Minuten nicht beobachten. Eine Zusammenfassung der Versuchsergebnisse zeigt die Abbildung 7.

4. Glucagon nach Propranolol-Langzeitgabe

Nach einer achttägigen Medikation von dreimal täglich 40 mg Propranolol wurde unter dem gleichen Versuchsansatz wie in den vorgenannten Untersuchungen Glucagon in einer Dosierung von 50 µg/kg Körpergewicht intravenös an 4 Versuchspersonen verabreicht. Die letzte Tabletteneinnahme von Propranolol lag dabei am Abend vor dem Versuchsbeginn. Es zeigte sich, daß die Ausgangswerte für die Hauptparameter Blutdruck, Herzfrequenz und die Größe QA entsprechend der Wirkung des Betablockers verändert waren. Der systolische Blutdruck sank von im Mittel

128 mm Hg auf 114 mm Hg, die Herzfrequenz nahm im Mittel von 70,4 Schlägen/Minute auf 55 Schläge/Minute ab, der QA-Abstand verlängerte sich geringfügig von 155 msec auf 162,75 msec. Von diesen veränderten Ausgangswerten vermochte Glucagon den systolischen Blutdruck auf 132 mm Hg 3 Minuten nach Injektionsende, den diastolischen Blutdruck von 73 mm Hg auf 88,5 mm Hg maximal nach 1 Minute zu heben. Ein Vergleich der Blutdruckeffekte von Glucagon an den gleichen Versuchspersonen ohne Propranololvorbehandlung, sowie nach intravenöser Gabe des Betablockers in einer Dosierung von $100 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht 15 Minuten vor der Glucagoninjektion, sowie nach oraler achttägiger Propranololmedikation mit dreimal 40 mg täglich zeigt, daß der nach Glucagongabe ohne Betablocker zu beobachtende Spitzeneffekt unter den beiden anderen Bedingungen mit Betablockerpraemedikation abgeschwächt wird. Es wird ein langsamerer und länger anhaltender Anstieg des systolischen Blutdruckes beobachtet. Die Herzfrequenz wurde durch Glucagon nach achttägiger Propranololvorbehandlung von 55 Schlägen/Minute auf 71 Schläge/Minute mit einem Maximaleffekt 1 Minute nach Beendigung der Injektion gesteigert. Im Vergleich zu den Kurven ohne Glucagonvorbehandlung zeigte sich hier außer den durch den Betablocker veränderten Ausgangsbedingungen keine Änderung. Der Maximaleffekt war auch nach einwöchiger Propranololtherapie deutlich. Die Glucagonwirkung auf den QA-Abstand zeigte sich in einer Verkürzung von 162,75 msec auf 153 msec nach einer Minute mit einem geringfügigen darauffolgenden Wiederanstieg und sich anschließenden kontinuierlichen Abfall auf maximal 149,5 msec nach 15 Minuten. Ein Vergleich dieses Kurvenverlaufes mit der Kurve nach Glucagon ohne Betablocker zeigte einen ebenfalls vorhandenen jedoch verringerten Maximaleffekt, während der weitere Verlauf dem Kurvenverlauf der QA-Werte von Glucagon nach einmaliger intravenöser Propranololinjektion glich. Eine Zusammenschau dieser Kurven zeigt die Abbildung 8.

5. Glucagon-Infusions-Versuche

Eine einstündige Infusion von $50 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht Glucagon hatte bei einem Kollektiv von 9 jungen Versuchspersonen folgende Wirkungen: Der systolische Blutdruck stieg nach einer Latenzzeit von 12 Minuten an und wurde ab der 20. Minute nach Infusionsbeginn statistisch signifikant

Abbildung 8

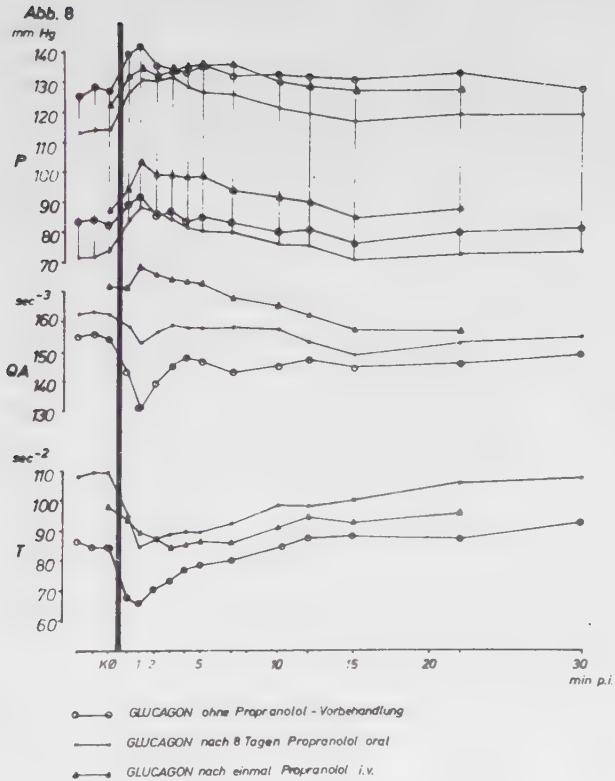


Abbildung 8:
Synopsis der Versuchsergebnisse einer einmaligen intravenösen Glucagoninjektion von $50 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht ohne Propranololvorbehandlung (○—○), nach einmaliger intravenöser Propranololinjektion 15 Minuten vor der Glucagoninjektion (▲—▲) und nach achttägiger Propranololpraemedikation von dreimal täglich 40 mg in Tablettenform (●—●).

erhöht. Er erreichte etwa ab der 40. Minute ein signifikant erhöhtes Plateau mit einem Maximum von 130,0 mm Hg (p kleiner als 0,0005) bei einem Ausgangswert von im Mittel 119,11 mm Hg. Der diastolische Blutdruck zeigte dabei einen nur geringfügigen Anstieg über den Kontrollwert von 76,88 mm Hg, der nur 25 und 45 Minuten nach Infusionsbeginn signifikant wurde bei grenzwertiger Signifikanz der Werte 30, 40, 50, 55 und 60 Minuten nach Infusionsbeginn. Der Maximaleffekt wurde am Versuchsende bei Werten von 80, 25 mm Hg beobachtet. Parallel hierzu nahm die Herzfrequenz zu, von 60 Schlägen/Minute vor Beginn der Infusion bis maximal 70 Schläge/Minute 45 Minuten nach Infusionsbeginn. Die Werte 35, 45, 50 und 60 Minuten p. i. zeigten ein Signifikanzniveau p kleiner als 0,01, während die übrigen Werte ab 15 Minuten nach Infusionsbeginn grenzwertig signifikant, p kleiner als 0,005, verändert waren. QA, QI' und QI wurden parallel zueinander verkürzt und erreichten die Signifikanzgrenze 20 Minuten nach Infusionsbeginn (p kleiner als 0,0025). Ein hochsignifikantes Plateau mit einer Verkürzung von etwa 10 msec wurde 30 Minuten nach dem Beginn der Infusion erreicht. Gleichlaufend verhielten sich QII und QIn, die ab der 25. Minute gegenüber den Ausgangswerten signifikant verkürzt waren. 3 und 10 Minuten nach Infusionsbeginn konnte eine signifikante Verlängerung von QII und QIn festgestellt werden. Der Verlauf dieser beiden Kurven war während des gesamten Versuchsablaufes streng parallel, so daß auf eine gleichbleibende Pulswellenlaufzeit QIn - QII geschlossen werden konnte. Der Winkel der Tangente an den HI-Abfall des BCG mit der Horizontalen, der Tangens $\text{Al } \phi$, sowie die $\text{HI}^{\text{'J'}}$ -Amplitude wurden mit etwa gleichem Zeitablauf vergrößert, wobei die Höhe $\text{HI}^{\text{'J'}}$ ab der 25. Minute das Signifikanzniveau überschritt. Der Tangens Alpha wurde wegen der großen Schwankungsbreite dieses Winkels nur 35 und 45 Minuten nach Infusionsbeginn signifikant vergrößert. Die Zahlenwerte der entsprechenden Parameter sind der Tabelle 8 zu entnehmen. Die Abbildung 9 zeigt einen Überblick über die Kurvenverläufe der einzelnen Meßgrößen. Die besonders bezeichneten Punkte zeigen Änderungen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,01.

Tabelle 8: Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben
der Werte vor und während einer 60 minütigen Glucagon-
Infusion.

	KØ	5	15	20	25	35	45	55	60
RRsyst	119,11	118,44	121,33	123,33	125,33	128,00	129,55	130,00	129,75
mm Hg $\pm$	3,84	5,40	5,50	6,80	5,96	8,00	6,85	6,32	6,59
p		n.s.	n.s.	0,01	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
RRdast	76,88	77,11	77,78	78,00	80,00	78,67	80,11	80,22	80,25
mm Hg $\pm$	5,30	6,54	6,00	6,11	6,32	5,50	5,51	5,53	5,78
p		n.s.	n.s.	n.s.	0,01	n.s.	0,01	0,0125	0,025
T ₋₂	99,89	100,89	94,89	91,78	90,89	87,22	85,67	87,11	87,75
sec $\pm$	11,43	13,57	8,85	6,79	9,97	8,88	7,30	6,72	6,96
p		n.s.	0,05	0,025	0,05	0,01	0,005	0,0125	0,01
QA	150,67	151,44	146,89	143,11	140,44	137,22	138,11	138,67	138,44
msec $\pm$	15,91	15,96	16,75	17,21	15,72	14,13	16,22	15,89	16,02
p		n.s.	0,05	0,0025	0,0005	0,0005	0,005	0,0005	0,0005
QI'	223,33	224,78	222,89	219,11	216,55	212,67	212,55	214,44	213,55
msec $\pm$	18,24	18,99	16,61	17,21	16,55	15,51	18,99	15,78	16,88
p		n.s.	n.s.	0,025	0,005	0,0025	0,0005	0,0025	0,0005
QI	266,67	268,11	266,11	261,55	259,33	256,11	256,89	257,22	256,67
msec $\pm$	18,53	18,78	17,05	16,36	14,78	13,27	18,38	16,77	16,94
p		n.s.	n.s.	0,0025	0,005	0,005	0,0005	0,0005	0,0025
QII	411,78	412,55	414,44	408,89	403,67	397,11	391,67	389,67	389,62
msec $\pm$	18,90	19,99	18,73	21,54	22,07	24,62	24,95	20,70	19,61
p		n.s.	n.s.	n.s.	0,01	0,005	0,0025	0,0025	0,0025
QIn	450,89	452,78	449,89	446,22	437,89	431,55	425,22	424,55	424,12
msec $\pm$	19,86	20,45	19,36	22,29	23,15	22,84	25,11	19,43	19,69
p		n.s.	n.s.	0,05	0,005	0,0025	0,0005	0,0025	0,0025
hI'J'	9,722	9,833	10,133	10,411	10,600	10,978	11,500	11,433	11,800
cm $\pm$	1,585	1,808	1,451	1,523	1,772	1,654	1,675	1,877	1,924
p		n.s.	n.s.	0,05	0,01	0,0005	0,0025	0,0025	0,005
tan a	1,051	1,008	1,018	1,072	1,065	1,130	1,205	1,232	1,186
$\pm$	0,323	0,377	0,324	0,344	0,324	0,328	0,328	0,319	0,336
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,01	0,005	0,025	n.s.

KØ bezeichnet den Mittelwert aus 4 Kontrollwerten vor Infusionsbeginn,
p bezeichnet das Signifikanzniveau bezogen auf KØ im gepaarten Vergleich
für verbundene Stichproben im t-Test.

Abbildung 9

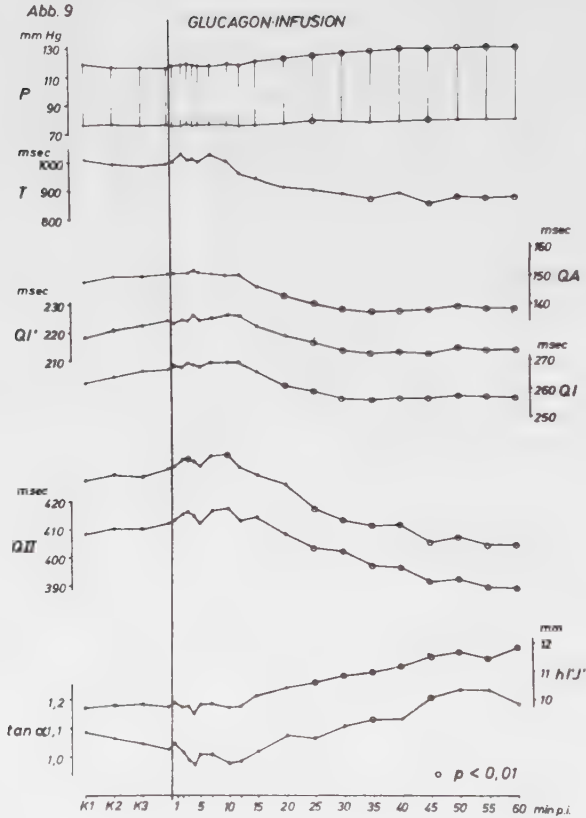


Abbildung 9:

Synopsis der Versuchsergebnisse einer Glucagoninfusion von $50 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht über 60 Minuten an 9 Versuchspersonen. Die besonders gekennzeichneten Punkte weisen ein Signifikanzniveau p kleiner als 0,01 gegenüber dem Mittelwert der Kontrollwerte aus. $\tan \alpha$ bezeichnet den Tangens des Winkels α der Tangente an den HI-Abfall mit der Horizontalen, die Höhe $hI'J'$ bezeichnet den Abstand der beiden Punkte I' und J' in der ersten Differentialableitung des Ballistokardiogramms, wie in der Abbildung 3 eingezeichnet.

6. Depot-Glucagon-Versuche

Die Tabelle 9 zeigt die Zahlenwerte nach einer subcutanen Injektion von 200 µg/kg Körpergewicht der Glucagondepotform, Protamin-Zink-Glucagon, an 12 Versuchspersonen

Tabelle 9: Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben der Werte nach einer subcutanen Injektion von Protamin-Zink-Glucagon bei einer Registrierdauer von 90 Minuten.

	KØ	10	15	20	25	30	45	60	90
RRsyst	125,92	127,83	129,67	128,67	130,00	128,50	128,83	129,17	131,30
mm Hg $\pm$	7,81	6,45	8,48	9,43	10,55	9,06	9,71	9,78	9,25
p		0,025	0,01	0,01	0,005	0,025	n.s.	0,025	0,005
RRdast	77,58	79,83	78,83	78,67	79,09	78,83	77,67	80,00	81,67
mm Hg $\pm$	6,01	7,64	6,76	6,07	7,97	6,85	6,92	6,73	7,99
p		0,025	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,05	0,0125
T	98,27	99,78	98,50	99,53	99,47	99,45	99,58	97,23	96,90
sec $\pm$	9,83	10,55	12,91	11,92	9,16	12,68	10,12	10,39	15,96
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
QA	143,42	143,33	143,25	143,75	143,54	143,50	142,58	144,33	145,50
msec $\pm$	11,12	12,06	12,48	12,74	11,77	10,13	10,94	11,51	11,90
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
QII	411,83	415,00	414,02	415,25	414,58	413,42	412,00	408,72	408,00
msec $\pm$	16,39	21,15	18,45	18,83	17,14	20,09	18,14	16,86	26,57
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
QIn	449,00	451,92	451,58	452,17	447,90	450,50	450,08	447,08	443,17
msec $\pm$	14,34	17,15	16,03	15,69	12,13	17,42	15,14	13,86	21,93
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,05
BZ	84,70	91,64	96,74	104,52	109,73	105,58	99,12	96,82	93,78
mg % $\pm$	10,37	11,16	12,03	12,67	13,81	13,73	14,91	12,28	12,87
p		0,025	0,0025	0,0005	0,0005	0,0005	0,005	0,005	0,005
Kalium	3,823	3,810	3,685	3,686	3,635	3,575	3,564	3,518	3,645
mval/l $\pm$	0,255	0,331	0,246	0,392	0,314	0,239	0,211	0,238	0,328
p		n.s.	0,0025	0,005	0,01	0,0025	0,0025	0,0005	n.s.
FFS	0,465	0,489	0,445	0,426	0,381	0,414	0,450	0,425	0,463
mval/l $\pm$	0,159	0,215	0,189	0,141	0,126	0,124	0,168	0,169	0,133
p		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

KØ bezeichnet den Mittelwert aus 3 Kontrollwerten, BZ bezeichnet den Blutzucker, FFS die freien Fettsäuren. p bezeichnet das Signifikanzniveau bezogen auf KØ im gepaarten Vergleich für verbundene Stichproben im t-Test.

Folgende Versuchsergebnisse wurden festgestellt: Über 90 Minuten Registrierdauer stieg der systolische Blutdruck geringfügig von 125,92 mm Hg auf 130,00 mm Hg an bei statistisch signifikanten Änderungen 15, 20, 25 und 90 Minuten nach Beendigung der subcutanen Injektion. Der diastolische Blutdruck stieg im Mittel ebenfalls geringfügig an, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu überschreiten. Die Herzfrequenz, QA und QIn sowie QII veränderten sich während des gesamten Versuches nicht. Die Parallelität der beiden letztgenannten Kurven ließ sich auch unter diesen Versuchsbedingungen nachweisen, entsprechend einer gleichbleibenden Pulswellenlaufzeit. Weiterhin konnte festgestellt werden, daß der Blutzucker ab der 15. Minute nach der Injektion statistisch signifikant anstieg mit einem Maximum 25 Minuten p. i., wobei der Blutzucker von 84,7 mg % auf 109,73 mg % anstieg (p kleiner als 0,0005). Der Blutzucker blieb bis zum Ende des Versuches weiter signifikant erhöht. Gleichzeitig wurde ein Abfall der Serumkaliumwerte gemessen, wobei dieser Abfall ab der 15. Minute signifikant wurde und nach 60 Minuten sein Maximum mit einem Abfall von 3,82 mval/l auf 3,52 mval/pro Liter erreichte (p kleiner als 0,0005). 90 Minuten nach dem Injektionsende konnte dieser Abfall die Signifikanzgrenze nicht mehr überschreiten. Eine Änderung des Spiegels der gleichzeitig bestimmten freien Fettsäuren ließ sich nicht statistisch sichern. Die Tabelle 9 zeigt die entsprechenden Zahlenwerte der in diesem Versuch gemessenen Parameter, während die Abbildung 10 einen Überblick über die Versuchsergebnisse gibt. Bemerkenswert ist hierbei die Dissoziation der kardiovaskulären Wirkung von Glucagon und der Stoffwechselwirksamkeit des Pankreashormones. Während die Stoffwechselwirkung von Glucagon vorhanden war entsprechend den Versuchsergebnissen der Literatur (siehe Stoffwechselabschnitt: Einleitung, Abschnitt 1.1.), konnte keine kardiovaskuläre Wirksamkeit des Pankreashormones in seiner Depotform festgestellt werden. Die Wirkungsmaxima zeigten mit einem Blutzuckeranstieg 25 Minuten nach der Injektion und einer maximalen Kreislaufwirkung der Bolusinjektion 1 Minute nach der Injektion ein unterschiedliches Verhalten.

Abbildung 10

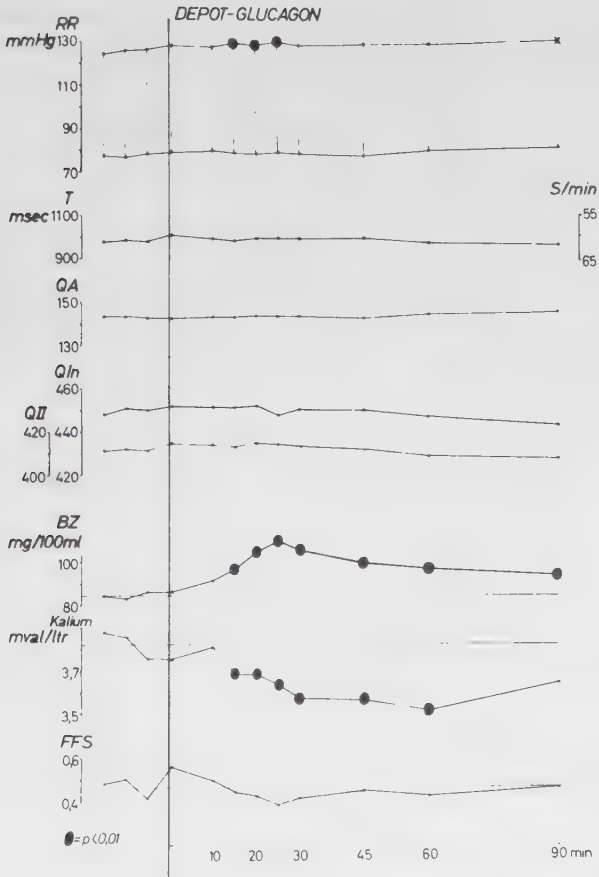


Abbildung 10:

Synopsis der Versuchsergebnisse einer subcutanen Injektion von Depot-Glucagon, Zink-Protamin-Glucagon, in einer Dosierung von 200 µg/kg Körpergewicht an 12 Versuchspersonen. Die besonders gekennzeichneten Punkte zeigen ein Signifikanzniveau p kleiner als 0,01 gegenüber dem Mittelwert der Kontrollwerte aus. T bezeichnet die Herzfrequenz gemessen als RR-Abstand in msec sowie umgerechnet in Schläge/Minute. BZ bezeichnet den Blutzucker, FFS die freien Fettsäuren.

IV. DISKUSSION

In unseren Versuchen wurde die kardiovaskuläre Wirkung von Glucagon in einer Dosierung von $50 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht mit der Methodik der Mechanokardiographie untersucht. Da wir aus indirekt ermittelten Meßgrößen Aussagen über eine Veränderung der Kontraktilität unter Glucagon ableiten, sei an dieser Stelle kurz auf den Begriff der Kontraktilität, sowie deren meßtechnische Ermittlung eingegangen.

4.1. Kontraktilitätsbegriff

Kontraktilität ist die Eigenschaft eines Muskels, sich gegen einen Widerstand zu verkürzen oder angewandt auf das Herz als Hohlmuskel, unter Beibehaltung des gleichen Volumens eine erhöhte Wandspannung zu erzeugen (isovolumetrische Kontraktion), oder unter Beibehaltung des intrakavitären Druckes ein Volumen auszustoßen (isotone Kontraktion). Die normale physiologische Herzmuskelkontraktion während der Auswurfzeit ist eine Kombination beider Einzelkomponenten (auxotonische Kontraktion).

Der Ablauf der Herzaktion wird dabei von mehreren Regulationsmechanismen beherrscht. Nach SARNOFF und MITCHELL (109) bestehen im wesentlichen zwei innere Autoregulationsmechanismen neben einer Reihe extrakardialer Mechanismen. Einmal der Frank-Starling-Mechanismus, der als heterometrische Autoregulation auf erhöhten Füllungsdruck, vergrößertes enddiastolisches Volumen und damit erhöhte diastolische Dehnung der Herzmuskelfasern mit einer erhöhten Arbeit pro Schlag antwortet, zum anderen die homeometrische Autoregulation, das Anrep-Phänomen. Letztere ist dafür verantwortlich, daß das isolierte Herz auf plötzliche Veränderungen des arteriellen Druckes, d. h. bei plötzlichem Anstieg des peripheren Widerstandes ein normales oder sogar erhöhtes Schlagvolumen auswerfen kann, ohne sein enddiastolisches Volumen zu ändern. Erhöhte Kontraktilität manifestiert sich entsprechend in einer Ventrikelkontraktion, die bei jedem gegebenen enddiastolischen Druck bzw. Faserlänge mehr äußere Arbeit leistet, wobei die Systolenzeit verkürzt wird.

RUSHMER (145) versteht unter erhöhter Kontraktilität mehr die erhöhte Geschwindigkeit der Änderung verschiedener Größen im Ablauf der Herzaktion. Er legt dabei besonderen Wert auf die beschleunigte Spannungsentwicklung in der isometrischen Kontraktionsphase dp/dt , auf die raschere Faserverkürzung der Herzmuskelfasern, auf die Reduktion der gesamten Systole, auf die Geschwindigkeit des Druckabfalles oder die Geschwindigkeit der diastolischen Faserentspannung ohne Veränderung des gesamten Ventrikelvolumens, des Schlagvolumens und der produzierten kinetischen Energie.

Die Arbeitsgruppe um BRAUNWALD (21) sieht als empfindlichsten Parameter erhöhter Kontraktilität die Kraft-Geschwindigkeitsbeziehung. Sie definiert eine Kontraktilitätserhöhung als eine Rechtsverschiebung dieser Kurve, wobei sowohl das Maximum der iso-

volumetrischen Spannung (P_o), als auch die maximale Faserverkürzungsgeschwindigkeit bei isotoner Kontraktion (V_{max}) vergrößert sein müssen. Dabei geben BRAUNWALD et al der Kraft-Geschwindigkeitsbeziehung den Vorzug vor der ventrikulären Funktionskurve, da sie die Kontraktilität empfindlicher beschreibt. Bei geringfügiger Hypothermie kann z. B. die ventrikuläre Funktionskurve nach oben verschoben werden, was gleichbedeutend mit einer Kontraktilitätssteigerung wäre, während die Kraft-Geschwindigkeitsbeziehung zwar erhöhte Werte für die maximal entwickelte isovolumetrische Spannung anzeigt, die maximale Faserverkürzungsgeschwindigkeit bei isotoner Kontraktion jedoch gleich bleibt oder sogar vermindert ist. Hierbei sind die Voraussetzungen einer Vergrößerung von V_{max} und P_o nicht erfüllt, die Kontraktilität im Sinne der Kraft-Geschwindigkeitsbeziehung ist nicht erhöht.

4. 2. Systolische Zeitintervalle und Kontraktilität

Die mechanische Systole beginnt nach Befunden von BLUMBERGER (14) mit der Q-Zacke im EKG und ist beendet mit dem Beginn des 2. Herztones, der den Schluß der Aortenklappe anzeigt. Diese mechanische Systolenzeit wird weiterhin unterteilt in die Anspannungszeit AZ oder im Englischen PEP "pre ejection period" und in die Austreibungszeit, im Englischen LVET "left ventricular ejection time", wobei man die Austreibungszeit aus der Carotispulskurve als Zeit zwischen Beginn des Steilanstieges (Punkt A) und Inzisur (Punkt In) erhält. Die Anspannungszeit wird dann als die Differenz von mechanischer Systolenzeit minus Austreibungszeit angegeben. Von HOLLDACK (67) wird die Anspannungszeit weiter unterteilt in die Umformungszeit UZ, vom Q im EKG bis zur Mitral Komponente des 1. Herztones im Phonokardiogramm, und in die Druckanstiegszeit DAZ oder im Englischen ICT "isovolumic contraction time", von der Mitral Komponente des 1. Herztones bis zur Aortenkomponente des 2. Herztones minus LVET und der zentralen Pulswellenlaufzeit. Entscheidend für die Bedeutung dieser Größen im Rahmen einer Analyse der Herzdynamik ist die Frage, in wie weit vor allem DAZ oder EICT ("external isovolumic contraction time"), damit die Dauer der isovolumetrischen Kontraktion, mit intraventrikulär gemessenen Größen korrelieren.

Hierzu liegen uns die Ergebnisse von METZGER et al (177) vor, die von dieser Arbeitsgruppe am narkotisierten Hund gewonnen wurden. Es wurden dabei simultan mit Kathetertipmanometern die echten intraventrikulären Drucke aufgezeichnet, sowie die Aortendrucke, die externe Carotispulskurve, das externe Phonokardiogramm

und das EKG. Aus den intraventrikulären Drucken und den Aortendrucken konnte die wahre isovolumetrische Kontraktionszeit ICT ermittelt werden. Einmal wurden durch Isoproterenol-Infusionen stärkste Verkürzungen der isovolumetrischen Kontraktionszeit bei gleichzeitig vorhandenem stärksten positiv inotropen Effekt erreicht, ausgewiesen durch Erhöhung von LV dp/dt. Zum anderen Mal wurden durch Methoxamin-Infusionen und durch Vagusstimulation stärkste Verlängerungen der frühsystolischen Zeitintervalle bei stärkster negativ inotroper Wirkung, also stark erniedrigten LV dp/dt-Werten, produziert. Unter beiden Bedingungen wurden die Veränderungen der intraventrikulären bzw. intraaortal gewonnenen Zeiten mit den extern gewonnenen systolischen Zeitintervallen PEP und EICT verglichen. Die Arbeitsgruppe stellte eine gleichgerichtete Veränderung der wahren isovolumetrischen Kontraktionszeit mit PEP und EICT fest. Dabei waren die Änderungen der Werte für die wahren isovolumetrischen Kontraktionszeiten (ICT) im Vergleich zu Kontrollwerten streng mit Änderungen von PEP korreliert. Ebenfalls wurde eine hochsignifikante Korrelation in den Absolutwerten von PEP und ICT gefunden. Weiterhin waren ICT und EICT eng miteinander korreliert (p kleiner als 0,001). Dies gilt für die Absolutwerte von ICT und EICT. Die Änderung der Werte von EICT waren weniger gut mit der Änderung von ICT als mit den Änderungen von PEP korreliert. Sowohl PEP als auch EICT und ICT korrelierten mit der intraventrikulär gemessenen Druckanstiegsgeschwindigkeit, wobei die Werte für PEP und ICT wieder besser mit LV dp/dt korrelieren. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe METZGER et al (117) sind der Abbildung 11 zu entnehmen.

Die Arbeitsgruppe um Mc CONNAHAY et al (115) kommt in einer neueren Studie bei Patienten mit coronarer Herzkrankheit ebenfalls zu dem Ergebnis, daß PEP und der Quotient $PEP/LVET$ weitaus besser mit dem "cardiac index", SVI, LV dp/dt und EF "ejection fraction", erhalten aus dem Quotienten $EF = (EDV - ESV) / EDV$, korrelieren als die Auswurfzeit LVET. Die gleichzeitige Bestimmung von Umformungszeit und Druckanspannungszeit IVCT brachte weder zusätzliche Information über das Verhalten der Anspannungszeit PEP, noch

Abbildung 11

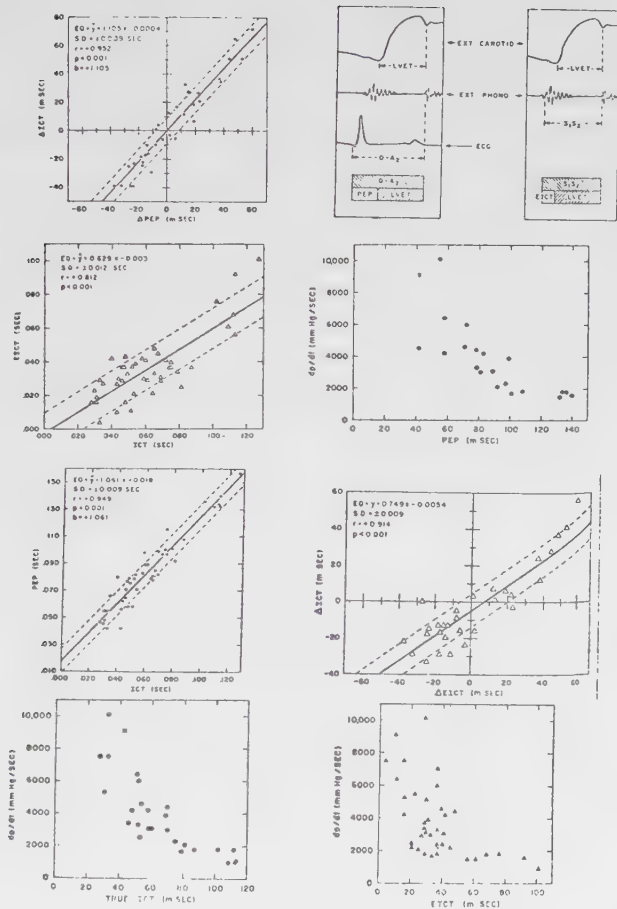


Abbildung 11:

Versuchsergebnisse der Arbeitsgruppe METZGER et al, American Journal of Cardiology 25 , 434 (1970). Die Korrelationskoeffizienten sowie deren Signifikanzbezeichnungen sind direkt aus den einzelnen Diagrammen abzulesen.

konnte durch diese Bestimmungen die Empfindlichkeit bei der Erfassung von Patienten mit coronarer Herzerkrankung heraufgesetzt werden. Eine Unterteilung der Anspannungszeit in Unformungszeit und Druckanstiegszeit erscheint unter diesen Umständen nicht notwendig. Gerade bei der Bestimmung der Druckanstiegszeit ICT ist vor allem die Festlegung des Mitralanteiles des 1. Herztones recht schwierig. Wahrscheinlich wurde deshalb auch für diesen Parameter eine geringere Korrelation mit der intraventrikulären, wahren Druckanstiegs geschwindigkeit festgestellt (METZGER et al (117).

Für ein größeres Kollektiv von Herzgesunden geben WEISSLER et al (182) Zahlen zur Frequenzkorrektur bestimmter systolischer Zeitintervalle an, da die Anspannungszeit und LVET eng mit der Herzfrequenz korreliert sind; die Druckanstiegszeit bleibt dagegen bei ansteigender Frequenz relativ konstant. Die Abhängigkeit von AZ und DAZ vom diastolischen Druck wird nach neueren Untersuchungen nicht für sehr groß gehalten, wenn sich auch die DAZ bei stark ansteigendem diastolischen Druck signifikant vergrößert unter konstant gehaltenen Werten von $t - dp/dt \max$, LVEDP und Herzfrequenz (TALLEY et al (171).

Die LVET ist direkt mit dem Schlagvolumen und der Herzfrequenz korreliert, nach Zunahme des Schlagvolumens nimmt sie zu, bei Frequenzzunahme ab (WEISSLER et al (182), TALLEY et al (171). Dabei korreliert jedoch LVET weit weniger mit haemodynamisch gemessenen Parametern wie CI, SVI, LVEDP, LV dp/dt und EF als PEP oder der Quotient PEP/LVET. LVET scheint damit als direkter Kontraktilitätsparameter auch nach Frequenzkorrektur (WEISSLER et al (182) nicht geeignet.

4.3. Diskussion der Versuchsergebnisse

Nach intravenöser Gabe von Glucagon wurde in allen unseren Versuchen ein Anstieg des systolischen Blutdruckes beobachtet. Der diastolische Blutdruck nahm direkt nach dem Injektionsende ebenfalls kurzzeitig signifikant zu, sank dann aber sofort wieder auf ein von den Kontrollwerten nicht signifikant verschiedenes Niveau ab. Auch unter verschie-

denen klinischen Bedingungen wurden systolische Blutdruckanstiege beobachtet, meist während Herzkatheterisationen bei verschiedenen Klappenerkrankungen sowohl im Stadium der chronischen Insuffizienz (75, 94, 88, 177, 65, 6, 175, 158), wie im Stadium der akuten Insuffizienz mit Schock (38, 187, 13). Der diastolische Blutdruck verhielt sich dabei schwankend, teils wurde ein Abfall beobachtet (75), teils war er unverändert (94), teils zeigte er jedoch auch Anstiege (88, 177). Dementsprechend antwortete der arterielle Mitteldruck, wie bei unseren Ergebnissen, meist mit einem Anstieg auf die intravenöse Glucagonapplikation (125, 94, 88, 129, 58, 6), oder er blieb unverändert (135, 62, 175, 189, 184, 158, 3, 178). Die Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten lag teilweise in der sehr unterschiedlichen klinischen Grundsituation der Patienten begründet. Patienten mit chronischer Insuffizienz der Schweregrade III und IV reagierten nur geringfügig oder überhaupt nicht mit einem Blutdruckanstieg (3, 184, 189, 175). Patienten mit akuter Insuffizienz oder geringeren Schweregraden zeigten hingegen einen Anstieg des Mitteldruckes (122, 33, 34, 38, 175, 176, 138).

BYRNE et al (24) konnten an 5 Versuchspersonen ebenfalls mit extrakorporaler Mechanokardiographie einen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes feststellen. Der zeitliche Verlauf der Blutdruckwirkung in unseren Versuchsergebnissen war dabei vergleichbar mit den Ergebnissen von BYRNE et al, wenn auch der Maximaleffekt in der ersten Minute bei unseren Versuchen ausgeprägter war. Dieser von uns demonstrierte Zeitablauf mit einem Peak-Effekt in der ersten Minute nach der Glucagoninjektion und dann langsam abfallenden Effekt bis zu 20 Minuten nach Injektionsende ließ sich ebenfalls von den meisten Autoren bestätigen (125, 126, 75, 189, 94, 122), unabhängig davon, welches Patientenkollektiv untersucht wurde.

Die Herzfrequenz nahm in unseren Versuchen zur gleichen Zeit nach der Glucagoninjektion um 45 % zu mit einem Maximum in der 1. Minute p. i. und dann langsam wieder abklingenden Effekten bis zur 20. Minute nach Injektionsende. Dieser positiv chronotrope Effekt wurde von den meisten Autoren bestätigt, wenn er auch

keineswegs regelmäßig in diesem Ausmaß beobachtet wurde. Es zeigten sich bei den meisten Untersuchungen Frequenzeffekte, die einen Anstieg von bis zu 20 % nicht überschritten (125, 75, 94, 88, 84, 122, 38, 129, 58, 65). Von einigen Autoren wurden teilweise sogar keinerlei frequenzsteigernde Effekte von Glucagon beobachtet (178, 33, 13). Teilweise war der Frequenzanstieg von der klinischen Situation lang dauernder chronischer Insuffizienz abhängig (3, 189, 184, 175). Die Tatsache, daß unsere Ergebnisse bezüglich der Herzfrequenz in ihrem Ausmaß und teilweise sogar in ihrer Richtung stark von der Literatur abweichen, ist wahrscheinlich auf den sehr niedrigen adrenergen Ruheantrieb in unseren Versuchen zurückzuführen. Die mittlere Ruhefrequenz unserer Versuchspersonen lag dementsprechend bei 61 Schlägen pro Minute. Unter diesen Ausgangsbedingungen ist Glucagon in der Lage, einen erheblichen positiv chronotropen Effekt zu erzeugen. Diese Auffassung wird bestätigt durch BYRNE et al (24), die unter vergleichbaren Ausgangsbedingungen ebenfalls einen starken Frequenzeffekt beobachten konnten mit einer Beschleunigung der Herzfrequenz von 65,5 Schlägen auf 82,2 Schlägen pro Minute.

Unter der Wirkung von Glucagon wird die Kontraktilität des Herzens gesteigert. Bei Anwendung der Kontraktilitätsdefinition von RUSHMER (145) auf unsere Versuchsergebnisse läßt sich eine Verkürzung der QA-Zeit als Zunahme der Kontraktilität werten. Die QA-Zeit, die Zeit vom Beginn der elektrischen Kammererregung Q im EKG bis zum Steilanstieg des Carotispulses A, unterscheidet sich von der PEP "pre ejection period" des anglikanischen Schrifttums durch die zusätzlich enthaltene Pulswellenlaufzeit. Diese jedoch war in allen unseren Versuchen konstant, entsprechend einem Parallelverlauf von QIn und QII. Als weitere Teilkomponenten gehen in die QA-Zeit die Umformungszeit und die Zeit für die isovolumetrische Kontraktion, die Druckanstiegszeit ein. Die Umformungszeit ist dabei stark von der diastolischen Füllung abhängig und wird verlängert bei verminderter Kammerfüllung und umgekehrt. Entsprechend ändert sich natürlich auch die Druckanstiegszeit. Die Befunde von METZGER et al (117/Abbildung 11) zeigen nun, daß der gemessene Parameter PEP, damit auch die von

uns gemessene QA-Zeit mit intraventrikulär gemessenen Parametern wie der echten isovolumetrischen Kontraktionszeit ICT, sowie mit $LV dp/dt \max$ am besten korrelieren. Die Voraussetzung ist jedoch ein möglichst gleichbleibender diastolischer Blutdruck. Bei unseren Versuchsergebnissen zeigte sich mit gleichzeitiger Verkürzung der QA-Zeit eine Erhöhung des diastolischen Blutdruckes von meistens sehr kurzfristiger Dauer. Da ein erhöhter diastolischer Blutdruck natürlicherweise die QA-Zeit verlängern muß, wird eine QA-Verkürzung trotz erhöhten diastolischen Blutdruckes stärker in Richtung erhöhter Kontraktilität zu beurteilen sein.

Die Abhängigkeit der QA-Zeit von der Herzfrequenz wird verschieden beurteilt. WEISSLER et al (182) berechneten für ein Kollektiv von 121 Männern und 90 Frauen eine Abhängigkeit der "pre ejection period" PEP von der Herzfrequenz und stellten Regressionsgleichungen für verschiedene Teilabschnitte der systolischen Zeitintervalle nach Geschlechtern getrennt auf. Inwieweit allerdings derartige Frequenzkorrekturen für den individuellen pharmakologischen Versuch zutreffen und angewandt werden können, steht sehr in Frage. Eine Frequenzkorrektur der von uns gemessenen PEP-Werte (entsprechend dem Ansatz von WEISSLER) verminderte den initialen Maximaleffekt von Glucagon wegen des synchron in der ersten Minute einsetzenden starken Frequenzeffektes. Im weiteren Verlauf hatte die Frequenzkorrektur wegen der raschen Rückkehr der Herzfrequenz auf die Kontrollwerte einen geringeren Einfluß auf die PEP-Werte, die anhaltend verkürzt waren.

Die geringe Beeinflussung von Herzfrequenz und QA-Zeit konnte in Versuchen von LEIGHTON et al (91) beobachtet werden. Es zeigte sich, daß unter einer Frequenzzunahme von 44 Schlägen/Minute durch Vorhofsstimulation mit einem Schrittmacher keine signifikante Veränderung der PEP-Zeiten festgestellt werden konnte. Gleichzeitig nahm jedoch der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) ab und der diastolische Aortendruck zusammen mit dem diastolischen Druck in der A. brachialis zu. Beide Druckveränderungen können zu einer Verlängerung der PEP-Zeiten führen, so daß sie theoretische Verkürzungen dieses Parameters überdecken.

In einer Studie unseres Labors (106) über die kardiovaskuläre Wirkung von BAY A 1040 (Nifedipine) wurden unter einem mit den hier vorliegenden Versuchen vergleichbaren methodischen Ansatz nach Atropingabe Frequenzsteigerungen und Blutdruckanstiege beobachtet. Die gleichzeitige gemessene QA-Zeit änderte sich jedoch nicht richtungsgebunden.

Auch in den Kurvenverläufen der Herzfrequenz und der QA-Zeit zeigt sich in unseren hier vorliegenden Versuchen bei der zweiten Glucagongabe nach vorheriger intravenöser Propranololapplikation ein entgegengesetzter Verlauf beider Kurven.

Eine QA-Verkürzung kann dementsprechend als Ausdruck einer Kontraktilitätssteigerung gewertet werden, da der diastolische Blutdruck in unseren Versuchen gleichzeitig ansteigt und der LVEDP eher unverändert als vergrößert ist, wie in mehreren Versuchsansätzen nachgewiesen wurde (125, 75, 189, 3). Die von BYRNE et al (24) gemessene PEP verhält sich ähnlich, wenn auch die von ihm stärker gesehene Zweiteilung des Kurvenverlaufes in unseren Versuchsergebnissen nicht so deutlich hervorkam. Eine Zweiteilung in einen Maximaleffekt und einen darauf folgenden länger andauernden Effekt läßt sich jedoch auch aus dem Kurvenverlauf von QA und QI' bei unseren Versuchsergebnissen ablesen. Die Kontraktilitätszunahme des Herzmuskels unter Glucagon wird von den meisten Autoren bei direkter Messung von $LV dp/dt max$ bestätigt. Eine unserer QA-Zeit parallel verlaufende Vergrößerung dieses Parameters konnte festgestellt werden (125, 75, 189, 122, 84).

Ähnlich wie die Verkürzung von QA ist die praktisch parallel verlaufende Verkürzung von QI' zu beurteilen. QI' , das Maximum der ersten Differentialableitung der BCG-Kurve, ist der Zeitpunkt der maximalen Auswurfgeschwindigkeit in der frühsystolischen Auswurfphase, der maximalen Geschwindigkeit der Kranialverlagerung des Auswurfvolumens während der Systole in die Aorta ascendens und die Carotiden. Eine Verkürzung der Zeit bis zum Erreichen dieses Zeitpunktes vom Beginn der Kammererregung läßt sich im Sinne RUSHMERS als Kontraktilitätszunahme beurteilen. Der gleichgerichtete praktisch pa-

parallele Verlauf dieses Parameters zur QA-Zeit unterstützt deren Bedeutung als Kontraktilitätsparameter, da beide Größen mit vollkommen voneinander unabhängigen Meßmethoden gewonnen wurden. Die Amplitude von I' ist als zusätzlicher Kontraktilitätsparameter nicht geeignet, da keine Bezugslinie gefunden werden kann.

Die Bestimmung der Steilheit des HI-Abfalles durch Auswertung des Winkels Alpha der Tangente des HI-Abfalles mit der Horizontalen ist als Maß der Geschwindigkeit der Kranialverlagerung des Blutes während der initialen Auswurfphase zu werten. In unserem Versuchsablauf zeigt diese Größe zu den anderen indirekten Kontraktilitätsparametern QA und QI' gleichgerichtete Veränderungen. Eine signifikante Zunahme des Tangens dieses Winkels, damit eine entsprechende Vergrößerung des Winkels Alpha, eine Versteilerung des HI-Abfalles, wurde während der Maximalverkürzung von QA und QI' beobachtet. Der meßtechnisch schwierig und nur mit erheblicher Variationsbreite bestimmbare Winkel zeigt während des gesamten Versuchsablaufes eine der QA bzw. QI' -Zeit entgegengerichtete Veränderung, wenn auch ein Signifikanzniveau wegen der erheblichen Schwankungsbreite nur zum Zeitpunkt der Maximaleffekte erreicht wurde.

Die Größen Q_{In} und Q_{II} nehmen dem Frequenzverlauf entsprechend nach intravenöser Bolusgabe von Glucagon ab. Die linksventrikuläre Auswurfzeit LVET zeigt in den ersten 2 Minuten nach Glucagongabe signifikante Verkürzungen, während sie sich im weiteren Verlauf nicht signifikant verändert. LVET ist im wesentlichen abhängig von der Herzfrequenz; bei Frequenzzunahme nimmt sie ab. Weiterhin ist LVET vom Schlagvolumen abhängig, bei Zunahme des Schlagvolumens nimmt sie ab (182). Das Schlagvolumen nahm unter Glucagonwirkung in der Mehrheit der Untersuchungen zu (75, 84, 122, 38, 33, 34, 58, 65, 158, 178, 126, 177, 62). Andere Autoren beobachteten keine Veränderung (125, 94, 145, 129, 6, 189) oder stellten sogar einen Abfall fest (158). Ohne Bestimmung des Schlagvolumens ist bei gleichzeitigem Frequenzanstieg wie in unseren Versuchen eine Interpretation der Verkürzung von LVET im Sinne einer Kontraktilitätszunahme nicht möglich.

Der TTI, "tension time index" als Produkt aus

LVET, arteriellem Mitteldruck und Herzfrequenz, dient als indirekter Parameter des myokardialen Sauerstoffverbrauches. In unseren Versuchen nimmt er zu entsprechend der erheblichen Frequenzzunahme, der Zunahme des arteriellen Mitteldruckes und der im Verhältnis geringfügigen Abnahme des LVET. Diese Befunde stimmen mit Literaturergebnissen überein (33, 6, 80, 175). BYRNE et al (24) kamen zu gleichen Ergebnissen, was die Verkürzung von LVET und das Produkt aus PRP und LVET angeht.

Die 40 Minuten nach Glucagoninjektion erfolgende Propranololgabe bewirkt ein Absinken des systolischen Blutdruckes, einen Abfall der Herzfrequenz, eine dementsprechende Verlängerung von QIn und QII, eine Verlängerung der indirekten Kontraktilitätsparameter QA und QI' sowie eine Verkleinerung des Winkels Alpha an den HI-Abfall. Diese Effekte des Betablockers waren von unserem Labor in gleichgearteten früheren Versuchen nachgewiesen worden, wobei die Gesamtwirkungsdauer weit über 15 Minuten nach der Applikation bis zu 40 Minuten anhielt (109). Siehe dazu auch die Abbildung 6, in der der Frequenzeffekt einer intravenösen Propranololapplikation eingezeichnet ist.

Die vorausgegangene Propranololinjektion modifiziert in klarer Weise die hämodynamischen Wirkungen einer intravenösen Glucagoninjektion. Im Vergleich zu der ersten Glucagonapplikation steigt nach der zweiten, der Propranololgabe folgenden Glucagonapplikation der systolische Blutdruck verzögert an und erreicht sein Maximum erst 7 Minuten nach Injektionsende. Der diastolische Blutdruck steigt sofort nach der Injektion deutlich mit hoher statistischer Signifikanz an. Letzterer Befund weist besonders darauf hin, daß der Betablocker den peripheren Widerstand besonders unter dem erhöhten Einfluß adrenerger Transmitter steigert. Die Blockierung der betaadrenergen Hemmwirkung in der Peripherie führt zu einem Überwiegen des alpha-adrenergen Antriebes mit konsekutiver Kontraktion der Widerstandsgefäße. Auch hier ist wieder ein klares Indiz dafür zu sehen, daß Glucagon einen adrenergen Soforteffekt (siehe unten) besitzt, der am Herzen durch Betablocker kompetitiv in der ersten Phase gehemmt werden kann.

Auch der Eintritt der Herzfrequenzsteigerung ist wie der Wiederanstieg des systolischen Blutdruckes bei der zweiten Glucagonverabreichung deutlich verzögert und erreicht sein Maximum erst nach 5 Minuten. In der Abbildung 6 ist allein für die Herzfrequenz die Kurve der Erwartungswerte bei alleiniger Gabe von Propranolol eingetragen. 15 Minuten nach der Injektion von Propranolol ist mit Sicherheit noch mit keiner Abnahme des Wirkeffektes am Herzen zu rechnen, und die Glucagonwirkung, die zwar verzögert aber richtungsmäßig mit der ersten Glucagonapplikation übereinstimmend eintritt, kann deshalb nicht als Wirkungsverlust von Propranolol interpretiert werden.

Auch die Parameter der Kontraktionsgeschwindigkeit QA und QI' fallen kontinuierlich nach einem kurzzeitigen Anstieg ab. Der Abfall erreicht ab der 12. Minute nach der zweiten Glucagonapplikation die Signifikanzgrenze. Der initiale Anstieg ist unschwer mit dem gleichzeitigen Anstieg des diastolischen Druckes zu erklären. Auch hier kommt zum Ausdruck, daß der initiale Maximaleffekt, wie er bei der ersten Glucagongabe zu beobachten ist, nach der Propranololvorbehandlung nicht mehr eintritt. In besonders eindringlicher Weise zeigen die Ergebnisse der zweiten Glucagonapplikation, wie sich die Kontraktilitätsparameter QA und QI' unabhängig von der Herzfrequenz bewegen. Während die Herzfrequenz initial ansteigt, verweisen die QA und QI'-Zeiten zuerst gleichsinnig einen Anstieg, dem Anstieg des diastolischen Druckes entsprechend. Zu dem Zeitpunkt, an dem die Herzfrequenz ihr Maximum überschritten hat und bereits wieder rückläufig ist, tritt erst der maximale Verkürzungseffekt von Glucagon auf QA und QI' in Erscheinung. Eine ähnliche Dissoziation zwischen dem Frequenzeffekt und dem Effekt auf das kontraktile Myokard ist z. B. auch für die Digitalisglykoside beschrieben worden. Die Änderung des Winkels Alpha, d. h. der Steigung des HI-Abfalles entspricht den Veränderungen von QA und QI'; d. h. das HI-Segment wird bei Abnahme der QA und QI'-Zeiten erhöht.

Die Unterschiede in den beiden Wirkungen der ersten und zweiten Glucagongabe können nur durch die Wirkung des Beta-blockers erklärt werden. Ein Wirkungsverlust einer zweiten Repetitivgabe

im Sinne einer Tachyphylaxie, wie sie von FARAH et al (46) im Tierexperiment nachgewiesen wurde, konnte von uns für den Menschen nicht bestätigt werden. Die Repetitivversuche an 6 Versuchspersonen im Abstand von jeweils 30 Minuten zeigen keinen Wirkungsverlust von Glucagon bei der zweiten und dritten Gabe im Vergleich zur ersten Injektion.

Ein Vergleich der Wirkungen von Glucagon ohne und mit vorheriger effektiver Betablockade zeigt, daß die nach der ersten Glucagongabe zu beobachtenden sofort nach der Injektion einsetzenden Maximaleffekte auf Herzfrequenz, Blutdruck und Kontraktilität nach der zweiten Glucagongabe nicht mehr zu beobachten sind. Es muß sich also bei diesen Effekten um Wirkungen handeln, die über eine Stimulierung der Betarezeptoren zustande kommen, also durch Katecholamine verursacht werden. Glucagon setzt im Tierversuch aus dem Nebennierenmark Katecholamine frei (146, 151). Beim Menschen wurden entsprechende Befunde beim Phäochromozytom erhoben (83, 87, 88, 71, 31, 163, 153). Unsere Befunde sprechen dafür, daß Glucagon auch bei gesunden Versuchspersonen Katecholamine freisetzen kann. Entsprechende Ergebnisse wurden von uns in der Zwischenzeit durch Plasmakatecholamin-Bestimmungen erarbeitet (unveröffentlichte Befunde).

Die zweite Glucagongabe nach vorheriger Betablockade mit Propranolol weist darauf hin, daß das Pankreashormon unabhängig von der Betablockade durchaus seine Wirkung auf den Blutdruck, die Herzfrequenz und Kontraktilität auszuüben vermag. Diese von den Betarezeptoren unabhängige Wirkung beginnt jedoch langsamer und erreicht ihr Maximum erst in der 7. und 15. Minute nach Injektionsende. Dieses Versuchsergebnis stimmt mit den Ergebnissen der Literatur überein, die eine von der Betablockade unabhängige Wirkung von Glucagon beim Tier (140, 100, 51, 101, 160, 185, 82, 142, 118, 60, 47, 72, 9, 148) und beim Menschen (22, 161, 104) aufzeigen. Glucagon scheint damit auch beim Menschen über einen von den Betarezeptoren unabhängigen Rezeptor seine positiv inotrope und chronotrope Wirkung zu entfalten, wobei diese Wirkung über eine Aktivierung der Adenylcyclase mit konsekutiv erhöhten 3'5'-AMP-Spiegeln erfolgt. Die katecholaminfreisetzende

Wirkung, die durch Betablocker zu unterbinden ist, läßt sich nur in einem Versuchsansatz nachweisen, der die Grundstimulation des Herzens mit Katecholaminen möglichst weitgehend zurückdrängt. Die von den meisten Autoren verwandte Untersuchungsmethodik der Herzkatheterisierung führt von vornherein schon zu einem so erheblichen Sympathikotonus, daß derartige Effekte nicht mehr beobachtet werden können. Die einzige uns bekannte Arbeit, die von vergleichbaren Versuchsbedingungen ausgeht, konnte ebenfalls einen von der langsam ansteigenden eigentlichen Glucagonwirkung getrennten, direkt nach der Injektion auftretenden Maximaleffekt abtrennen. Auch diese Arbeitsgruppe führte ihn auf eine Katecholaminfreisetzung zurück, ohne allerdings den Nachweis durch vorherige Betablockade zu liefern (BYRNE et al (24). Die Abbildung 12 zeigt die hypothetische Vorstellung des Wirkungsmechanismus von Glucagon. Siehe auch Abschnitt 5 der Einleitung.

Ein Vergleich der Glucagonwirkung nach einmaliger Propranololgabe per injectionem, wobei die Glucagoninjektion zum Zeitpunkt der maximalen Betablockade erfolgte, mit der Wirkung des Hormones nach achttägiger oraler Propranololtherapie mit dreimal 40 mg täglich kommt zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die letzte Tabletteneinnahme war in diesen Versuchen am Abend vor Versuchsbeginn. Die gegenüber der einmaligen Propranololinjektion erniedrigten Ausgangswerte des systolischen und diastolischen Blutdruckes sowie der Herzfrequenz zeigt eine Adaptation der Versuchspersonen an den verminderten bzw. blockierten Katecholamin-Drive. Von diesen Ausgangswerten aus zeigt die Glucagoninjektion mit der Wirkung des Hormones nach einmaliger Betablockerverabreichung vergleichbare Blutdruckveränderungen: ein langsam ansteigender systolischer Blutdruck und ein gegenüber der Glucagongabe ohne vorherige Betablockade verstärkter Anstieg des diastolischen Blutdruckes. Der Frequenzeffekt nach Glucagon mit achttägiger Propranololvorbehandlung und ohne Betablockade zeigt bei den aus 4 Versuchspersonen gemittelten Ergebnissen keine Unterschiede (Abbildung 10). Unter beiden Bedingungen erscheint jedoch der von uns mit einer Katecholaminfreisetzung begründete Maximaleffekt nach Glucagon. Das gleiche gilt für die gemessenen QA-Abstände, wenn auch der Maximaleffekt

Abbildung 12

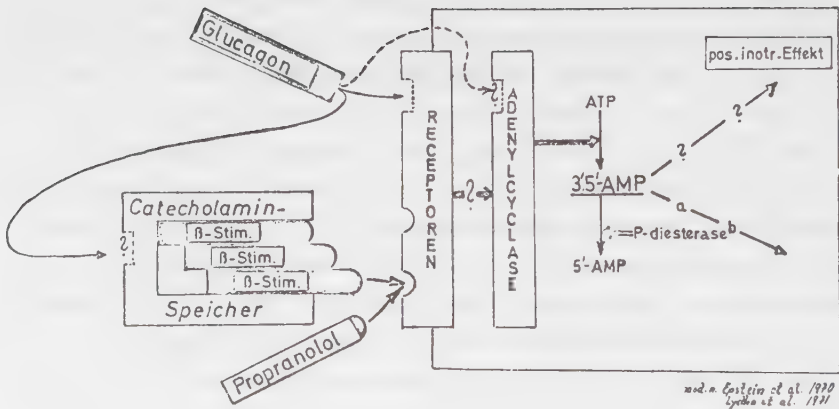


Abbildung 12:

Hypothetische Vorstellungen zum Wirkungsmechanismus von Glucagon. Die Schemaskizze zeigt die drei noch hypothetischen Wirkungsarten von Glucagon am Herzen auf. Der Glucagon-Rezeptor ist dabei von den Betarezeptoren verschieden und nicht durch Betablocker blockierbar.

nach achttägiger Propranololbehandlung im Vergleich zur fehlenden Betablockade durch Glucagon deutlich vermindert erscheint. Die Begründung mag darin zu suchen sein, daß die orale Propranololtherapie mit dreimal 40 mg täglich zwar den normalen Grund-Sympathikotonus vermindert entsprechend der veränderten Ausgangswerte; ein Einnahmemodus mit der letzten Tabletteneinnahme am Abend vor Versuchsbeginn bewirkt jedoch keine vollkommene Betablockade zum Zeitpunkt des Versuches. Es werden vielmehr plötzlich erhöhte Katecholaminkonzentrationen, wie unter Glucagontherapie oder Stress etc., im Sinne der Konkurrenz von Betablocker und Stimulator am Rezeptor mit entsprechenden, notwendigen, positiv chronotropen und positiv inotropen Effekten beantwortet. Die i. v. Propranololgabe von 100 μ g/kg Körpergewicht bewirkt 15 Minuten nach der Injektion eine stärkere Blockade, die entsprechend der hohen Konzentration des Blockers im Verhältnis zu der erreichbaren des Stimulators jede Katecholaminwirkung im Bereich der Betarezeptoren verhindert.

Die intravenöse einstündige Infusion von 50 μ g/kg Körpergewicht Glucagon vermag den systolischen Blutdruck und die Herzfrequenz nach einer Latenzzeit von im Mittel 12 Minuten zu steigern. Gleichzeitig nimmt die Druckanstiegsgeschwindigkeit in kranialer Richtung (QI' und QI) zu, die Austreibungszeit $QIn - QA$ wird verkürzt. Diese im Sinne einer Kontraktilitätszunahme zu wertenden Veränderungen lassen sich etwa ab der 30. bis 40. Minute bis zum Versuchsende als erhöhtes Plateau aufrechterhalten. In ähnlichem Sinne verhält sich der Winkel Alpha, der langsam vergrößert wird im Sinne einer Zunahme der Auswurfgeschwindigkeit. Ein Vergleich der Wirkung der Infusionstherapie mit der Bolusgabe (Abbildung 13) von Glucagon zeigt, daß bei gleicher Dosierung das während der Infusion erreichte Plateau dem Effekt 5 bis 20 Minuten nach der Bolusgabe entspricht.

Die in den Infusionsversuchen mitbestimmte Höhe $hI'J'$ bezeichnet die Geschwindigkeit, mit der das Blut in kraniale Richtung ausgeworfen und um den Aortenbogen in kaudale Richtung umgelenkt wird. Vor allem in die Amplitude von J' gehen jedoch außer der umgelenkten Kaudalrichtung des Hauptblutstromes eine ganze Reihe anderer

Abbildung 13

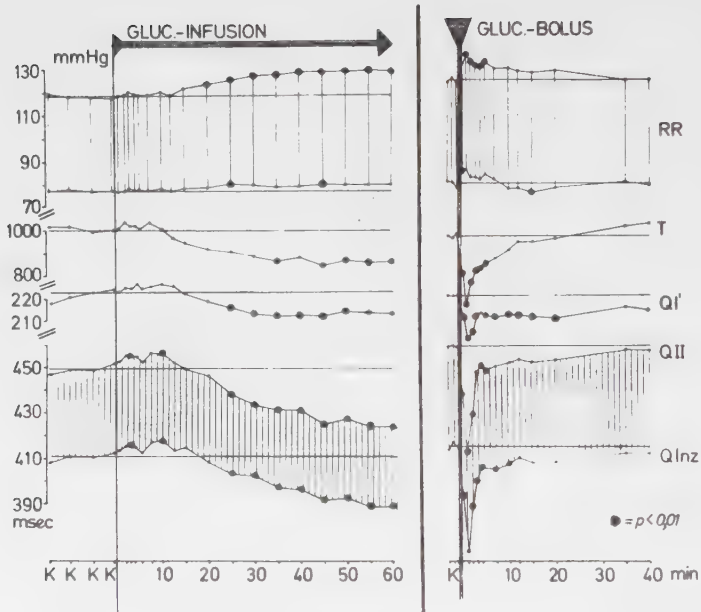


Abbildung 13:

Vergleich der Wirkungen einer Bolusgabe mit einer Infusionstherapie von Glucagon. Zu beachten sind hierbei die etwas veränderten Ausgangsbedingungen vor Beginn der Glucagon-Applikation. Die besonders bezeichneten Punkte weisen ein Signifikanzniveau p kleiner als 0,01 aus.

Größen ein, wie der Rückfluß des venösen Blutes zum Herzen, die Tätigkeit und Entleerung des aortalen Windkessels, Trägheitsverzögerungen zwischen Versuchsperson und BCG-Tisch etc. Diese Größe kann somit nur in sehr beschränktem Maße und nur als Relativänderung bei gleichen Versuchsbedingungen im Sinne einer Kontraktilitätsänderung gedeutet werden. Die bessere und genauere technische Bestimmbarkeit bei entsprechend wesentlich geringerer Schwankungsbreite zeigt die Vorteile dieser Größe im Vergleich zum Winkel Alpha, entsprechend dem weitaus höheren und deutlicheren Signifikanzverhalten. Die den Größen QA, QI' und QI sowie dem Tangens Alpha gleichgerichtete Veränderung von $hI'J'$ unterstützt diesen Parameter als indirektes Zeichen einer Kontraktilitätszunahme.

Die subkutane Injektion von 200 μ g/kg Körpergewicht Protamin-Zink-Glucagon hatte im Gegensatz zu den anderen Applikationsformen sehr geringe hämodynamische Effekte. Bis auf eine kurze, geringfügige, aber signifikante systolische Blutdrucksteigerung 15, 20 und 25 Minuten nach der Injektion von maximal 4 mm Hg waren sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck, die Herzfrequenz und die QA-Zeit nicht verändert. Gleichzeitig waren jedoch die bekannten metabolischen Wirkungen zu beobachten, wie Anstieg des Blutzuckers und Abfall des Serumkaliums, wie in der Literatur beschrieben. Anstieg des Blutzuckers (125, 75, 94, 135, 122, 58, 6, 189, 158, 175, 184, 80) bei etwa gleichem zeitlichen Verlauf mit einem Maximum nach 20 bis 30 Minuten, sowie ein Abfall des Serumkaliums (125, 75, 6, 189, 176, 175, 184, 80), wobei einige Autoren auch unveränderte Serumkaliumwerte beobachteten (177, 135). Die freien Fettsäuren, bei uns ohne richtungsgebundene Änderung, stiegen entweder an (58), blieben unverändert (184) oder fielen auch ab (158, 11).

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, daß die kardiovaskuläre Wirkung von Glucagon offensichtlich nicht mit der metabolischen Wirkung gleichzusetzen ist. Das Wirkungsmaximum der Blutzuckersteigerung liegt übereinstimmend nach 20 bis 30 Minuten unabhängig von der Dosierung des Pankreashormones. Selbst hohe Glucagondosierungen führen zu einer Blutzuckersteigerung etwa glei-

chen Ausmaßes, wie auch in unseren Versuchen mit Depot-Glucagon festzustellen war (WEINGES et al (181). Das Maximum des Effektes auf den Blutzucker ist ebenfalls zur gleichen Zeit erreicht. Die Dauer des Effektes scheint sich jedoch mit erhöhter Glucagondosierung zu verlängern. Das Maximum der kardiovaskulären Wirkung von Glucagon liegt jedoch übereinstimmend direkt nach der Applikation des Pankreashormones. Der kardiovaskuläre Effekt ist dabei offensichtlich abhängig von der Dosierung und wird nur bei weit höheren Konzentrationen gesehen, als zur Blutzuckersteigerung notwendig. Die Glucagon-Depot-Form ist unseren Versuchsergebnissen zufolge wegen der zu niedrigen Wirkstoffkonzentration am Wirkort, dem Herzen, nicht zur kardiostimulativen Therapie geeignet. Unseren Versuchsergebnissen zufolge sollte Glucagon als Dauerinfusion verabreicht werden, eventuell nach initialer Bolusgabe, um einen früheren Wirkungseintritt sicher zu stellen.

Zwei zusätzliche Versuche an zwei Versuchspersonen mit intraarterieller Blutdruckmessung zeigten keine Beeinflussung der Glucagonwirkung durch Atropin. Sowohl das Blutdruckverhalten als auch die Herzfrequenz unter Glucagonwirkung wurde durch vorherige Atropingabe nicht verändert. Eine Wirkungsmöglichkeit von Glucagon über eine Parasympathikusblockierung, d. h. Vagusentzug und dementsprechendes Überwiegen des Sympathikus, konnte damit ausgeschlossen werden. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit Literaturergebnissen im Tierexperiment (185) und beim Menschen (51).

4. 4. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, bei einem Viertel der Versuche Übelkeit und Erbrechen, können durch eine langsame intravenöse Infusion nicht vermieden oder vermindert werden. Bei unseren Versuchen sahen wir sowohl unter i. v. Bolusinjektion über 1 Minute als auch bei langsamer Infusion der gleichen Dosis über 1 Stunde die gleiche Häufigkeit der beschriebenen Nebenwirkungen. Als weitere Nebenwirkung wurde von KOCH-WESER (77) eine Steigerung der Cumarinwirkung festgestellt. Hierauf ist vor allem auch für den Indikationsbereich der akuten oder chronischen Insuffizienz nach Myokardinfarkt etc., bei dem Antikoagulantien verabreicht werden, zu achten. Eine geringere Dosierung der

Cumarine unter Kontrolle der Prothrombin-Zeit ist unbedingt angezeigt. Als weitere Nebenwirkung wurde von SHEDDON (152) von den Eli Lilly Labors mitgeteilt, daß bei sehr hoher intravenöser Dosierung, Größenordnungen, die das 4 bis 10fache der üblichen Dosierung beim Menschen ausmachen, über 5 Tage bis 4 Wochen Hunden infundiert, in den kleinen Pulmonalarterien hyaline Emboli gefunden wurden. Diese Emboli können möglicherweise als Gelformationen von Glucagon angesprochen werden. Sie waren jedoch für die Lungenfunktion der Tiere ohne klinische Bedeutung. Dieser Befund, der beim Menschen bisher nicht nachgewiesen werden konnte, bedarf besonders wegen der unter bestimmten klinischen Indikationsbereichen des Pankreashormones deletären Folgen weiterer genauester Beobachtung.

4. 5. Klinische Anwendung

In unserer Klinik haben wir Glucagon bei einem Patienten mit Rezidivinfarkt und cardiogenem Schock angewendet. Der Patient O. Sch. entwickelte nach dem Infarktereignis Rhythmusstörungen mit wechselndem Kammerflimmern und Kammerbradykardie. Der Blutdruck war zu diesem Zeitpunkt peripher nicht meßbar. Im Verlauf dieser Rhythmusstörungen kam es bei dem Patienten zum Herzstillstand. Nach konservativer Intensivtherapie mit extrakorporaler Herzmassage atmete der Patient wieder normal, war bedingt ansprechbar und reagierte prompt auf Licht und Cornealreizung bei weiterhin nicht meßbarem Blutdruck. Nach 10 mg Glucagon über 3 Stunden infundiert war der Blutdruck mit 125/70 mm Hg wieder normal und die Herzfrequenz mit 68 Schlägen pro Minute stabil. Die auskultatorischen Zeichen des gleichzeitig vorhandenen Lungenödems waren rückläufig. Der Blutdruck konnte im weiteren Verlauf unter anhaltender Glucagon-Infusion um Werte von 110 bis 85 mm Hg systolisch gehalten werden. Die Herzfrequenz war mit Werten zwischen 50 und 80 Schlägen/Minute konstant bei vorwiegendem Sinusrhythmus mit immer wieder auftretenden Extrasystolen ventrikulären Ursprungs, die mit zusätzlicher Gabe von Xylocain beherrscht werden konnten. Dieser Zustand konnte über 7 Tage unter dauernder Glucagoninfusion, Gesamtmenge 160 mg in 5 Tagen, aufrechterhalten werden, bis der Patient dann mit einem

erneuten Reinfarkt verstarb. Die besonders wegen der geschilderten Nebenwirkungen (SHEDDON (152) interessante Frage, ob sich bei diesem Patienten hyaline Emboli in den Arteriolen der Lunge nachweisen ließen, konnte verneint werden. Eine intensive mikroskopische Untersuchung von Reihenschnitten der Lunge dieses Patienten zeigte auch mit dieser speziellen Fragestellung an den Pathologen keinen Anhalt für die beim Hund gefundenen hyalinen Embolie.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei gesunden jungen Versuchspersonen wurde mit Hilfe indirekter Meßmethoden die Wirkung von Glucagon in einer Dosierung von $50 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht untersucht. Die Grundumsatzbedingungen unserer Versuchspersonen sowie die nicht eingreifende Meßmethodik gestattete, folgende Befunde über die Wirkung von Glucagon am gesunden menschlichen Herzen zu erheben:

1. Glucagon wirkt bei gesunden Versuchspersonen positiv inotrop und positiv chronotrop. Die Kontraktilitätssteigerung wird durch eine Zunahme der initialen Auswurfgeschwindigkeit und durch eine Verkürzung der isometrischen Kontraktionsphase ausgewiesen.
2. Die Wirkung des Pankreashormones läßt sich in zwei Wirkungskomponenten unterteilen. Der sofort nach der Injektion auftretende Maximal-effekt ist mit großer Wahrscheinlichkeit durch eine Katecholaminausschüttung bedingt. Er läßt sich durch Propranolol hemmen. Der langsamere beginnende und etwa 20 bis 30 Minuten anhaltende zweite Effekt ist durch Propranolol nicht zu blockieren. Diese Wirkungskomponente scheint von einem von den Betarezeptoren unabhängigen Rezeptor auf das Herz übermittelt zu werden.
3. Vagale Einflüsse scheinen die Glucagonwirkung nicht zu modifizieren.
4. Die wiederholte in 30 Minuten aufeinander folgende Glucagoninjektion von $50 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht führt zu keinem Wirkungsverlust des Pankreashormones.
5. Die intravenöse einstündige Dauerinfusion von Glucagon in einer Dosierung von $50 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht führt nach einer Latenzzeit von etwa 15 Minuten zu einem Plateau gesteigerter Kontraktilität und erhöhter Frequenz, das über eine Stunde aufrechterhalten werden kann.
6. Die subkutane Applikation einer Glucagon-Depotform, Protamin-Zink-Glucagon, führt zu einer Steigerung der Glucose und einem Abfall des Serumkaliums. Die Spiegel der freien Fettsäuren ändern sich nicht richtungsgebunden. Eine kardiovaskuläre Wirkung dieser Applikationsform war mit unserer Meßmethodik nicht nachzuweisen.

Unsere Versuchsergebnisse werden an Hand einer ausführlichen Literaturübersicht mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen verglichen.

An Hand der Literatur und auf Grund obiger Ergebnisse wird versucht, den Anwendungsbereich von Glucagon für die Klinik abzugrenzen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. AFONSO S., HANSING C.E., ANSFIELD T. J., BERNDT T.B., ROWE G.G.: Enhancement of cardiovascular effects of glucagon by aminophylline
Cardiovasc. Res. 6 , 235 (1972)
2. ALBRINK M. J., FITZGERALD J. R., MAN E.B.: Effect of glucagon on alimentary lipemia.
Soc. exp. Biol. 95 , 778 (1957)
3. AMSTERDAM E. A., ZELIS R., SPANN J. F., HURLEY E. I., MASON E. T.: Current status of glucagon in cardiac pump failure: hemodynamic results and comparison with catecholamines.
Clin. Res. 18 , 295 (1970)
4. ANTONACCIO M. J., LUCCHESI B.R. : The interaction of glucagon with theophylline, PG E 1, isoproterenol, ouabain, and CaCl₂ in the dog isolated papillary muscle.
Life Sciences 9 , 1, 1081 (1970)
5. APPEL W., HANSEN K.J., ALSLEV J.: Untersuchungen über den Wirkungsbereich des Glucagons.
Z. ges. exp. Med. 124 , 345 (1954)
6. ARMSTRONG P. W., GOLD H. K., DAGGELT W. M., AUSTEN W. G., SANDERS CH. D.: Hemodynamic evaluation of glucagon in symptomatic heart disease.
Circulation 44 , 67 (1971)
7. AVENHAUS H., LÜDERITZ B., STRAUER B., BOLTE H. D., RIECKER G.: Kardiale Wirkungen von Glucagon.
Dtsch. med. Wschr. 96, 702, (1971)
8. AVENHAUS H., BOLTE H.D., LÜDERITZ B.: Einfluß von Glucagon auf die Refraktärzeit des menschlichen Herzens.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 76, 624 (1970)
9. BACHE R. J., Mc HALE P. A., CURRY CH.J., ALEXANDER J.A., GREENFIELD J.C.: Coronary and systemic hemodynamic effects of glucagon in the intact unanesthetized dog.
J. App. Physiol. 29 , 769 (1970)
10. BALCON R., SMITHEN C., SOWTON G.E.: Effect of glucagon on myocardial function at controlled heart rates.
Br. Heart J. 33 , 147 (1971)
11. BAUBKUS H., JEHL J., MÜLLER-SEYDLITZ P., GADOMSKI M., FROER K., KRIENER J., MEISTER W., RUDOLPH W.: Koronardurchblutung und myokardialer Stoffwechsel unter dem Einfluß von Glucagon.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 36, 188 (1970)

12. BENCOSME S.A., FREI J.: Relation of glucagon to A cells of the pancreas.
Proc. Soc. exp. Biol. 91, 589 (1956)
13. BERNARD L., DUCHESNE G., HERMAN B. (Paris): Utilisation du glucagon en perfusion continue dans le traitement des états de choc.
Press Med. 79, 267 (1971)
14. BLUMBERGER K.J.: Die Anspannungszeit und Austreibungszeit beim Menschen.
Arch. Kreisl. Forsch. 6, 203 (1940)
15. BIERMAN E., DOLEV P., ROBERTS T.N. : An abnormality in nonesterified fatty acid metabolism in diabetes mellitus.
Diabetes 6, 475 (1957)
16. BITENSKY M. W., RUSSELL V., ROBERTSON W.: Evidence for separate epinephrine and glucagon responsive adenylyl cyclase system in rat liver.
Biochem. Biophys. Commun. 31 , 706 (1968)
17. BONDY P. K., CARDILLO L. R.: The effect of glucagon on carbohydrate metabolism in normal human beings.
J. clin. Invest. 35 , 494 (1956)
18. BOURASSA M. G., EIBAR J., CAMPEAU L.: Effects of glucagon on myocardial metabolism in patients with and without coronary artery disease.
Circulation 42, 53 (1970)
20. BOWER M.G., OKUDE S., JOLLEY W.B., SMITH L.L., LINDA L.: Hemodynamic effects of glucagon following hemorrhagic and endotoxic shock in the dog.
Arch. Surg. 101 , 411 (1970)
21. BRAUNWALD E., ROSS J. R., SONNENBLICK E. H.: Mechanisms of contraction of the normal and failing heart.
N. Engl. J. Med. 277, 794, 853, 910, 1012 (1967)
22. BROGAN E., KOZONIS M. C., OVERY D. C.: Glucagon therapy in heart failure.
Lancet I , 482 (1969)
23. BROMER W.M., SINN L.G., STAUB A., BEHRENS O.K.: The amino acid sequence of glucagon
J. Americ. chem. Soc. 78 , 3858 (1956)

24. BYRNE M. J., FIGOTT V., SPODICK D. H.: Cardiovascular responses to glucagon: physiologic measurement by external recordings.
Am. Heart J. 83, 635 (1972)
25. BÜRGER M., BRANDT W.: Über das Glucagon.
Z. ges. exp. Med. 96, 375 (1953)
26. BUTCHER R. W., HO R. J., MENG H. C., SUTHERLAND E.W.: Adenosine 3'-5'-monophosphate in tissues and the role of the cyclic nucleotide in the lipolytic response of fat to epinephrine,
J. biol. Chem. 240, 4515 (1965)
27. BUTCHER R.W., SUTHERLAND E.W.: Adenosine 3'-5'-phosphate in biological materials.
1. J. Biol. Chem. 237, 1244 (1962)
28. BUTTERFIELD W. J. H., KELSEY FRY J., WHICHELOW M. J.: Some observations on the effect of small doses of glucagon in normal and diabetic subjects.
Guy's Hosp. Rep. 109, 95 (1960)
29. COHN K., AGMON J., GAMBLE O.W.: The effect of glucagon on arrhythmias due to digitalis toxicity.
Am. J. Cardiol. 25, 683 (1970)
30. CORNBATH M., LEVIN E. Y., MARQUETTI E.: Studies of carbohydrate metabolism in the newborn. II. The effect of glucagon on the concentration of sugar in capillary blood of the newborn infant.
Pediatrics 12, 885 (1958)
31. CREMER G.M., MOLNAR G.D., MOXNESS K.E., SHEPS S.G., MAHER F.T., JONES J. D.: Hormonal and biochemical response to glucagon administration in patients with pheochromocytoma and in control subjects.
Mayo Clin. Proc. 43, 161 (1968)
32. DENNEY D. L., SANIELL H.B.: Glucagon - induced cardiac effects following normal and toxic doses of ouabain.
Arch. int. Pharmacodyn. 191, 111 (1971)
33. DIAMOND G., FORRESTER J., DANZIG R., PARMLEY W.W., SWAN H.J.C.: Hemodynamic effects of glucagon during acute myocardial infarction with left ventricular failure in man.
Br. Heart J. 33, 290 (1971)
34. DIAMOND G., FORRESTER J., DANZIG R., PARMLEY W.W., SWAN H.J.C.: Acute myocardial infarction in man. Comparative hemodynamic effects of norepinephrine and glucagon.
Am. J. Cardiol. 27, 612 (1971)

35. DOLE V., JAMES A.T., WEBB J.P.W., RIZACK M.A., STURMAN M.F.: The fatty acid patterns of plasma lipids during alimentary lipemia.
J. clin. Invest. 38 , 1544 (1954)
36. DREILING D.A., BIERMAN E.L., DEBONS A.F., ELSBACH P., SCHWARTZ I.L.: Effect of ACTH, hydrocortisone, and glucagon on plasma nonesterified fatty acid concentration (NEFA) in normal subjects and in patients with liver disease.
Metabolism 11, 572 (1962)
37. DUNCOMBE W.G.
Clin. chem. Acta 9 , 122 (1964)
38. EDDY J.D., O'BRIAN E.T., SINGH S.P.: Glucagon and hemodynamics of acute myocardial infarction.
Br. med. J. 4 , 663 (1969)
39. EINZIG ST., TODD E.P., NICOLOFF D.M., LUCAS R.V.: Glucagon in prevention and abolition of ouabain induced ventricular tachycardia in normokalemic and hypokalemic dogs.
Circulation Res. 29 , 88 (1971)
40. ELRICK H.: Glucagon and the regulation of carbohydrate metabolism.
Nature 177 , 183 (1956)
41. ELRICK H., HLAD jr. C.J., WITTEN T.: The enhancement of peripheral glucose utilization by glucagon.
J. clin. Invest. 34 , 1830 (1955)
42. ENTMAN M.L., LEVEY G.S., EPSTEIN S.E.: Mechanism of action of epinephrine and glucagon on the canine heart: Evidence for increase in sarcotubular calcium stores mediated by cyclic 3'-5'-AMP.
Circulation Res. 25 , 429 (1969)
43. EPSTEIN S.E., SKELTON C.L., LEVEY G.S., ENTMAN M.L.: Adenyl cyclase and myocardial contractility.
Ann. int. Med. 72 , 561 (1970)
44. EYMER K.P., SCHWARZ K., WEINGES K.F.: Das Verhalten der veresterten und nicht veresterten Fettsäuren im Serum unter dem Einfluß von Glucagon und Insulin beim Menschen.
Klin. Wschr. 39 , 631 (1961)
45. EZRIN C., SALTER J.M., OGRYZLO M.A., BEST C.H.: The clinical and metabolic effects of glucagon.
Canad. med. Ass. J. 78 , 96 (1958)

46. FARAH A., TUTTLE R.: Studies on the pharmacology of glucagon.
J. Pharmacol. exp. Ther. 129, 49 (1960)
47. FRICKE G.R., SIMON H., ESSER H.: Die hämodynamische Wirkung von Glucagon am intakten Hundeherzen.
Arch. Kreislau fforschg. 64, 98 (1971)
48. FROESCH E.R., BALLY P., GUHL U., RAMSEIER E., LABHART A.: The effect of glucagon on adipose tissue.
Schweiz. med. Wschr. 90, 1329 (1960)
49. GAEDE K., FERNER H., KASTRUP H.: Über das zweite Kohlenhydratstoffwechselhormon der Bauchspeicheldrüse (Glucagon) und seine Herkunft aus dem A-Zellensystem.
Klin. Wschr. 28, 388 (1950)
50. GILES T.D., BURCH G.E.: The influence of anesthesia on hemodynamic responses to glucagon in intact dog.
Proc. Exp. Biol. Med. 138, 665 (1971)
51. GLICK G., PARMLEY W.W., WECHSLER A.S., SONNENBLICK E.H.: Glucagon, its enhancement of cardiac performance in the cat and dog and persistence of its inotropic action despite beta receptor blockade with propranolol.
Circulation Res. 22, 789 (1968)
52. GOLD H.K., PRINDLE K.H., LEVEY G.S., EPSTEIN S.E.: Effects of glucagon on the failing myocardium.
Circulation 40, Suppl. III, 91 (1969)
53. GOLD H.K., PRINDLE K.H., LEVEY G.S., EPSTEIN S.E.: Effects of experimental heart failure on the capacity of glucagon to augment myocardial contractility and activate adenyl cyclase.
J. clin. Invest. 49, 999 (1970)
54. GOLDSCHLAGER N., ROBIN E., COWAN CH. M., LEB G., BING R.J.: The effect of glucagon on the coronary circulation in man.
Circulation 40, 829 (1969)
55. GOLDSTEIN R.E., SKELTON C.L., LEVEY G.S., GLANCY D.L., BEISER G.D., EPSTEIN S.E.: Effects of chronic heart failure on the capacity of glucagon to enhance contractility and adenyl cyclase activity of human papillary muscles.
Circulation 44, 638 (1971)
56. GORMAN R.E., BITENSKY M.W.: Selective activation by short chain alcohols of glucagon responsive adenyl cyclase in liver.
Endocrinology 87, 1075 (1970)
57. GRANDE F., PRIGGE W.F.: Glucagon infusion, plasma FFA and triglycerides, blood sugar, and liver lipids in birds.
Am. J. Physiol. 218, 1406 (1970)

58. GREENBERG B.H., Mc CALLISTER B.D., FRYE R.L.: Hemodynamic effects of glucagon in patients with coronary artery disease at rest and during mild supine exercise. Clin. Res. 17, 243 (1969) abstr.
59. GREENBERG B.H., TSAKIRIS A.G., MOFFIT E.A., FRYE R.L.: Hemodynamic and metabolic effects of glucagon in patients with valvular heart disease. Am. J. Cardiol. 23, 116 (1969) abstr.
60. GREENSPAN K., EMANDS R.E., FISCH C.: Electrophysiologic aspects of glucagon inotropy. Am. J. Cardiol. 23, 116 (1969) abstr.
61. GREENWAY C.V., LAWSON A.E., STARK R.D.: The effect of hemorrhage on hepatic artery and portal vein flows in the anesthetized cat. J. Physiol. 193, 375 (1967)
62. GREGORY J., MUELLER H., GNOJ J., AYRES S., GIANELLE S., CONCLIN E.: Effects of glucagon on cardiovascular dynamics and myocardial metabolism in the low output state. Clin. Res. 17, 243 (1969) abstr.
63. GUILLEN J., PAPPAS G.: Improved cardiovascular effects of glucagon in dogs with endotoxin shock. Ann. Surg. 175, 535 (1972)
64. HALMAGYI D.F.J., NEERING I.R., LAZARUS L., YOUNG J.D., PULLIN J.: Plasma glucagon in experimental posthemorrhagic shock. J. Trauma. 9, 320 (1969).
65. HAMER J., GIBSON D., COLTART J.: Effects of glucagon on myocardial contractility and cardiac output. Br. Heart J. 34, 304, (1971)
66. HERRMANN R., ALKEMADE C.T.J.: Effect of Flame Photometry. Interscience Publishers, New York - London 1963
67. HOLLDACK K., WOLF D.: Herzschatlfiel. Thieme Verlag, Stuttgart 1967
68. HURWITZ R.A.: Effect of glucagon on dogs with acute and chronic heart block. Am. Heart J. 81, 644 (1971)
69. VAN ITALLIE T.B., MORGAN M.C., DOTTE I.B.: Effect of glucagon on peripheral utilization of glucose in man. J. clin. Endocr. 15, 28 (1955)

70. JAUREGUIN R.H.: Acción de la insulina y glucagon previamente perfundidos en hígado de rana, coneja y perro, normales y con diabetes alloxanica.
Medicina (Mex) 36, 503 (1956)
71. JOASOO A., FREEMAN Z.: Tyramine and glucagon in pheochromocytoma.
Lancet II, 729 (1967)
72. KATZ R.L., HINDS L., MILLS C.J.: Ability of glucagon to produce cardiac stimulation without arrhythmias in halothane-anesthetized animals.
Br. J. Anaesth. 41, 574 (1969)
73. KIMBALL C.P., MURLIN J.R.: Aqueous extracts of pancreas. III. Some precipitation reactions of insulin.
J. biol. Chem. 58, 337 (1923)
74. KIRSH M.M., KAHN D.R., LUCCHESI B., GABO O., DUFEK J.H., LEE R.W.S., STUTZ D., SLOAN H.: Effect of glucagon on pulmonary vascular resistance.
Surgery 70, 439 (1971)
75. KLEIN S.W., MORCH J.D., MAHON W.A.: Cardiovascular effects of glucagon in man.
Canad. Med. Ass. J. 98, 1161 (1968)
76. KLENSCH H.: Erfahrungen aus 8 Jahren tier- und menschenphysiologischen Untersuchungen mit der ultraniederfrequenten Ballistokardiographie. Proceedings of the 3rd European Symposium for Ballistocardiography,
Brüssel 1962, Ed. by J. Rocket
77. KOCH-WESER J.: Potentiation by glucagon of the hypoprothrombinemic action of warfarin.
Ann. int. Med. 72, 331 (1970)
78. KOCK N.G., TIBBLIN S., SCHENK W.G.: Hemodynamic responses to glucagon. An experimental study of central, visceral and peripheral effects.
Ann. Surg. 171, 373 (1970)
79. KONES R.J.: Glucagon in heart block.
South Med. J. 64, 459 (1971)
80. KONES R.J., PHILLIPS J.H.: Glucagon in congestive heart failure.
Chest 59, 392 (1971)
81. KUMAR R., SHARMA G.V.R.K., MOLOKLIJA F.A., NORMAN J.C., INANDAR M.A., MESSER J.V., ABELMAN W.A., HOOD W.B.: Experimental myocardial infarction. X. Efficacy of glucagon in acute and healing phase in intact conscious dogs: effects on hemodynamics and myocardial oxygen consumption.
Circulation 45, 55 (1972)

82. LaRAIA P.J., CRAIG R.J., REDDY W.J.: Glucagon: effect on adenosine 3'-5' monophosphate in the rat heart.
Am. J. Physiol. 215, 968 (1968)
83. LAWRENCE A.M.: Glucagon provocative test for pheochromocytoma.
Ann. int. Med. 66, 1091 (1967)
84. LEACHMAN R.D., COKKINOS D.V.P., CABRERA R., LEATHERMAN L.L., ROCHELLE D.G.: Response of the transplanted, denervated human heart to cardiovascular drugs.
Am. J. Cardiol. 27, 272 (1971)
85. LEE T.P., KUO J.F., GREENGARD P.: Regulation of myocardial cyclic AMP by isoproterenol, glucagon and acetylcholine.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 45, 991 (1971)
86. LEFEBVRE P.J.: Glucagon et l'ox sanguin des acides gras non estérifiés chez l'homme.
Ann. Endocr. 26, 602 (1965)
87. LEFEBVRE P.J., CESSION-FOSSION A.M., LUYCKX A.S.: Glucagon test for pheochromocytoma.
Lancet II, 1366 (1966)
88. LEFEBVRE P.J., CESSION-FOSSION A.M., LUYCKX A.S., LECOMTE J.L., VAN GAUWENBERGE H.S.: Interrelationships glucagon-adrenergic system in experimental and clinical conditions.
Arch. int. Pharmacodyn. 172, 393 (1968)
89. LEFEBVRE P.J., LUYCKX A.S.: Glucagon et métabolisme du tissu adipeux. Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hotel Dieu.
Editions Medicales Flammarion, Paris 1967
90. LEFER A.M., MARTIN J.: Relationship of plasma peptides to the myocardial depressant factor in hemorrhagic shock in cats.
Circulat. Res. 26, 59 (1970)
91. LEIGHTON R.F., ZARON ST. J., ROBISON J.L., WEISSLER A.M.: Effects of arial pacing on left ventricular performance in patients with heart disease.
Circulation 40, 615 (1969)
92. LEVEY G.S., EPSTEIN S.E.: Activation of adenylyl cyclase by glucagon in cat and human heart.
Circulat. Res. 24, 151 (1969)

93. LEVEY G.S., PRINDLE K.H., EPSTEIN S.E.: Effect of glucagon on adeny cyclase activity in the left and right ventricles and liver in experimentally produced isolated right ventricular failure.
J. molec. cell. Cardiol. 1, 403 (1970)
94. LINHART J.W., BAROLD S.S., COHEN L.S., HILDNER F.J., SAMET P.: Cardiovascular effects of glucagon in man.
Am. J. Cardiol. 22, 706 (1968)
95. LINKE A.: Über die synergistische Wirkung von Glucagon und Insulin auf die periphere Zuckerverwertung bei gesunden, diabetischen und leberkranken Menschen.
Mod. Probl. Pädiat. 4, 298 (1959)
96. LIPSETT M.B., ENGEL H.R., BERGENSTAL D.M.: Effects of glucagon on plasma unesterified fatty acids and in nitrogen metabolism.
J. Lab. clin. Med. 56, 342 (1960)
97. LÖFFLER G., GEERLING H., WEINGES K.F.: Der Glucosestoffwechsel des isolierten Fettgewebes bei Lipogenese und Lipolyse.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 71, 470 (1965)
98. LÖFFLER G., WEINGES K.F., KETTL H.: Mechanismen lipolytischer Vorgänge im Fettgewebe. I. Vergleichende Untersuchungen über die hormonelle Beeinflussung der Lipase und Phosphorylase in vitro.
Klin. Wschr. 18, 1085 (1966)
- 98a. LOHMÖLLER G.: Mechanokardiographische Bestimmung glykosidbedingter Änderungen der Kontraktilität.
Inaugural-Dissertation, München 1972
99. LOTTO A., SANNA P., LOMANTE B., BOSSI M.: Use of glucagon in congestive heart failure with digitalis toxicosis.
Cardiovasc. Res. VI. World Congr. of Cardiol., abstr. p. 203, (1970)
100. LUCCHESI B.R.: Cardiac actions of glucagon.
Circulat. Res. 22, 777 (1968)
101. LUCCHESI B.R., STUTZ D.R., WINFIELD R.A.: Glucagon: its enhancement of atrioventricular nodal pacemaker activity and failure to increase ventricular automaticity in dogs.
Circulat. Res. 25, 183 (1969)
102. LÜDERITZ B., BOLTE H.D.: Zur kardialen Wirkung von Glucagon.
Ztsch. Kreisf. Forsch. 60, 130 (1970)
103. LÜDERITZ B., BOLTE H.D., AVENHAUS H.: Einfluß von Glucagon auf das Aktionspotential an Einzelfasern des Papillarmuskels.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 76, 621 (1970)

104. LVOFF R., WILCKEN D.D.L.: Glucagon in heart failure and in cardiogenic shock, Experience in 50 patients.
Circulation 45, 534 (1972)
105. LYDTIN H., LOHMÖLLER G., DANIEL W., SCHIERL W., LOHMÖLLER R., SCHEWE ST., KEMPTER H., WALTER I., KUSUS T.: Kardiovaskuläre Wirkungen von Glucagon vor und nach Propranololgabe.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77, 1000 (1971)
106. LYDTIN H., LOHMÖLLER R.:
Bay a 1040 im Druck
107. LYDTIN H., LEIDL L., SCHEWE ST., DANIEL W., SCHIERL W., LOHMÖLLER: Kreislaufwirkungen verschiedener Applikationsformen von Glucagon.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 78, 1551 (1972)
109. LYDTIN H., SCHNELLE K., LOHMÖLLER G., ZÖLLNER N.: Synchronous recordings of BCG., ECG, Carotid pulse wave, and PCG in acute pharmacological trials.
Bibl. cardiol. 26, 36 (1970)
108. LYDTIN H., SCHNELLE K., ZÖLLNER N.: Ballistokardiographische Untersuchungen über die Wirkung von Propranolol auf das Herz des Gesunden.
Z. ges. exp. Med. 43, 67 (1967)
110. MADAN B.R., JAIN B.K., GUPTA R.S.: Actions and interactions of glucagon and propranolol in ouabain induced arrhythmias in the rabbit.
Arch. int. Pharmacodyn. 194, 78 (1971)
111. MADAN B.R.: Effect of glucagon on ventricular arrhythmias after coronary artery occlusion and on ventricular automatidty in the dog.
Br. J. Pharmacol. 43, 279 (1971)
112. MANCHESTER J. H., PARMLEY W.W., MATLOFF J.M., LEIDTKE J.A., LaRAIA, P.J., HERMAN M.V., SONNENBLICK E.H., GORLIN R.: Effects of glucagon on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow in man and in dog.
Circulation 41, 579 (1970)
113. MATLOFF J.M., PARMLEY W.W., MANCHESTER J.H., BERKOVITS B., SONNENBLICK E.H., HARKEN D.E.: Hemodynamic effects of glucagon and intraaortic balloon counterpulsation in canine myocardial infarction.
Am. J. Cardiol. 25, 675, (1970)

114. MAYER ST. E., NAMM D.H., RICE L.: Effect of glucagon on cyclic 3'-5'-AMP, phosphorylase activity and contractility of heart muscle of the rat.
Circulat. Res. 26, 225 (1970)
115. McCONAHAY D.R., MARTIN C.M., CHEITLIN M.D.: Resting and exercise systolic time intervals. Correlations with ventricular performance in patients with coronary artery disease.
Circulation 45, 592 (1972)
116. MERRILL ST. E., CHVOJKA V.E., BERKOVITZ G.M., TEXTER E.C.: The effects of glucagon on the superior mesenteric vascular bed.
Fed. Proc. 21, 200 (1962)
117. METZGER C.G., CHOUGH CH.B., KROETZ F.W., LEONARD J.J.: True isovolumic contraction time. Its correlation with external indexes of ventricular performance.
Am. J. Cardiol. 25, 434 (1970)
118. MIELKE W., VAN ZWIETEN T.A.: On the positive inotropic action of glucagon in the isolated atria of the guinea pig.
Letters to the Editor, J. Pharm. Pharmacol. 23, 379 (1971)
119. MOIR TH.W., NAYLER W.G.: Coronary vascular effects of glucagon in the isolated dog heart.
Circulat. Res. 26, 29 (1970)
120. MORET P., DUCHOSAL F., STEINMAN J.M.: Glucagon effects sur l'hémodynamique et le métabolisme du myocarde.
Arch. Mal du Cœur 65, 971 (1972)
121. MURAD F., VAUGHAN M.: Effect of glucagon on rat heart adenyl cyclase.
Biochem. Pharmac. 18, 1053 (1968)
122. MURTAGH H.G., BINNION P.F., LAL S., HUTCHISON K.J., FLETCHER E.: Hemodynamic effects of glucagon.
Br. Heart J. 32, 307 (1970)
123. NICKERSON J.L.: Estimation of stroke volume by means of the ballistocardiograph.
Am. J. Cardiol. 2, 624 (1958)
124. NORD H.J., FONTANES A.L., WILLIAMS J.F.: Treatment of congestive heart failure with glucagon.
Ann. int. Med. 72, 649 (1970)
125. PARMLEY W.W., GLICK G., SONNENBLICK E.H.: Cardiovascular effects of glucagon in man.
N. Engl. J. Med. 279, 12 (1968)

126. PARMLEY W.W., MATLOFF J.M., SONNENBLICK E.H.:
Hemodynamic effects of glucagon in patients following prosthetic
valve replacement.
Circulation 39, Suppl I, 163 (1969)
127. PERRELET C., FRIEDEMANN M., AEPLI R.: Glucagon et choc
cardiogène.
Schweiz. med. Wschr. 100, 2168 (1970)
128. PINCUS J.I.: Effect of hyperglycemic-glycogenolytic factor on
blood sugar of patients with diabetes.
Proc. Soc. exp. Biol. 74, 377 (1950)
129. POLUMBO R.A., LEIGHTON R.F., WEISSLER A.M.: Efficacy
of isoproterenol-glucagon infusion in patients with heart disease.
Circulation 43, 786 (1971)
130. PRASAD K., DESOUSA H.H.: Glucagon in the treatment of
ouabain-induced cardiac arrhythmias in dogs.
Cardiovasc. Res. 6, 333 (1972)
131. PRASAD K.: Effect of glucagon on the transmembrane potential,
contraction and ATPase activity of the failing human heart.
Cardiovasc. Res. 6, 684 (1972)
132. PURI P.S., BING R.J.: Comparison of the effects of glucagon
and catecholamines on myocardial force-velocity relation of the
normal, ischemic and failing heart.
Clin. Res. 16, 436 (1968) abstr.
133. PURI P.S., BING R.J.: Effects of glucagon on myocardial contracti-
lity and hemodynamics in acute experimental myocardial infarction.
Basis for its possible use in cardiogenic shock.
Am. Heart J. 78, 660 (1969)
134. RALL T.W., WEST T.C.: The potentiation of cardiac inotropic
responses to norepinephrine by theophylline.
J. Pharmac. exp. Ther. 139, 269 (1963)
135. RATTI R., ROTHLIN M., SENNING A.: Wirkung von Glucagon auf
die Hämodynamik in der Frühphase nach Herzoperation.
Schweiz. med. Wschr. 100, 2171 (1970)
136. REGAN T.J., LEHAN P.H., HENNEMAN D.H., BEHAR A., HEL-
LEMS H. K.: Myocardial metabolic and contractile response to
glucagon and epinephrine.
J. Lab. clin. Med. 63, 638 (1964)
137. REICH T., DIEROLF B.M., REYNOLDS B.M.: Plasma cathepsin-
like acid proteinase activity during hemorrhagic shock.
J. Surg. Res. 5, 116 (1965)

138. ROBERT M., HUMAIR L.: Effet cardiotonique du glucagon.
Etude clinique et indications thérapeutiques.
Schweiz. med. Wschr. 100, 1345 (1970)
139. ROBINSON G.A., BUTCHER R.W., SUTHERLAND E.W.: Adenyl
cyclase as an adrenergic receptor.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 703 (1967)
140. ROSS G.: Cardiovascular actions of glucagon and secretin.
Br. J. Pharmacol. 37, 528 (1969)
141. ROSS G.: Regional circulatory effects of pancreatic glucagon.
Br. J. Pharmacol. 38, 735 (1970)
142. ROWE G.G.: Systemic and coronary hemodynamic effects of
glucagon.
Am. J. Cardiol. 25, 670 (1970)
143. RUDOLPH W., JEHL J.: Der Einfluß von Glucagon auf Coronar-
durchblutung, myokardiale Sauerstoffsättigung und Kohlendioxyd-
produktion beim Menschen.
Klin. Wschr. 51, 108 (1973)
144. RUDOLPH W., JEHL J.: Der Substratstoffwechsel des menschl-
ichen Herzens unter dem Einfluß von Glucagon.
Klin. Wschr. 51, 116 (1973)
145. RUSHMER R.F.: Cardiovascular dynamics.
W.B. Saunders Comp. Philadelphia and London 1961
146. SARCIONE E.J., BACK N., SOKAL J.E., MEHRMAN B.,
KNOBLOCK E.: Elevation of plasma epinephrine levels produced
by glucagon in vivo.
Endocrinology 72, 523 (1963)
147. SARNOFF S.J., MITCHELL J.H.: The control of the function of
the heart.
Handbook of Physiology, Section 2: Circulation (Vol. 2) 490,
Washington 1962
148. SATTLER R.W., VAN ZWIETEN P.A.: The positive inotropic
action of glucagon on the cat heart in situ.
Klin. Wschr. 50, 531 (1972)
149. SCHWAMM H.A.: Die periphere Glucoseverwertung nach intrave-
nöser Glucagonbelastung.
Helv. paediat. Acta 12, 361 (1957)

150. SCHWARZ K., WEINGES K.F.: Glycerol and free fatty acids in the serum after insulin and glucagon in man.
4. Congr. Fed. Int. Diabète. Bd. I. Editions Medicine et hygiène, Genf 1961
151. SCIAN L.F., WESTERMANN C.D., VERDESCA A.S.,
HILTON J.G.: Adrenocortical and medullary effects of glucagon.
Am. J. Physiol. 199, 867 (1960)
152. SHEDDEN W.I.H.: Intravenous glucagon.
Br. med. J. 815 (1971)
153. SHEPS S.G., MAHER F.T.: Comparison of glucagon and histamine tests in diagnosis of pheochromocytoma.
Circulation 35, 36, Supp II, 236 (1967)
154. SHOEMAKER W.C., VAN ITALLIE T.B.: The hepatic response to glucagon in the unanesthetised dog.
Endocrinology 66, 260 (1960)
155. SIMANIS J., GOLDBERG L.J.: The effects of glucagon on sodium, potassium and urine excretion in patients in congestive heart failure.
Am. Heart J. 81, 202 (1971)
156. SPILKER B.: Comparison of the inotropic response to glucagon, ouabain and noradrenaline.
Br. J. Pharmacol. 40, 382 (1970)
157. STAUB A., SINN L., BEHRENS O.K.: Purification and crystallization of hyperglycemic-glycogenolytic factor (HGF).
Science 117, 628 (1953)
158. STAUCH M., SCHÄFER N., LOSSNITZER K.: Die Wirkung von Glucagon auf die Hämodynamik bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz.
Verh. dtsch. Ges. Kreisf. Forsch. 36, 379 (1970)
159. STEINBERG D., SHAFRIR E., VAUGHAN M.: Direct effect of glucagon on release of unesterified fatty acids (UFA) from adipose tissue.
Clin. Res. 7, 220 (1959)
160. STEINER C., WIT A.I., DAMATO A.N.: Effects of glucagon on atrioventricular conduction and ventricular automaticity in dogs.
Circulat. Res. 24, 167 (1969)
161. STRAUER B.E.: Die inotrope Wirkung des Glucagon am isolierten menschlichen Ventrikelmyokard.
Klin. Wschr. 49, 468 (1971)

162. STUDENT: Probable error of mean.
Biometrika 6, 1 (1908)
163. VON STUDNITZ W.: Glucagontest und Phäochromozytomdiagnostik.
Schweiz. med. Wschr. 100, 1023 (1970)
164. SUTHERLAND E.W., CORI C.F.: Effect of hyperglycemic-glycogenolytic factor and epinephrine on liver phosphorylase.
J. biol. Chem. 188, 531 (1951)
165. SUTHERLAND E.W.: The effect of the hyperglycemic factor of the pancreas and of epinephrine on glycogenolysis.
Recent progr. Hormone Res. 5, 441 (1950)
166. SUTHERLAND E.W., RALL T.W.: Fractionation and characterization of a cyclic adenine ribonucleotide formed by tissue particles.
J. biol. Chem. 232, 1077 (1958)
167. SUTHERLAND E.W., RALL T.W.: The relation of adenosine 3'5'-phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones.
Pharmacol. Rev. 12, 265 (1960)
168. SUTHERLAND E.W., ROBISON G.A.: Metabolic effects of catecholamines.
Pharmacol. Rev. 18, 145 (1966)
169. SUTHERLAND E.W., WOSILAIT W.D., RALL T.W.: The action of glucagon on liver phosphorylase.
Ciba Found. Coll. Endocr. 9, 176 (1956)
170. TAKKUNEN J., OILINKI O., HUHTI E., VUOPALA U., KOIVISTO O.: Medical treatment and mortality in cardiogenic shock.
Acta med. scand. 192, 165 (1972)
171. TALLEY R.C., MEYER J.F., McNAY J.L.: Evaluation of the pre ejection period as an estimate of myocardial contractility in dogs.
Am. J. Cardiol. 27, 384 (1971)
172. TERRY B., WHITE F.C., BLOOR C.M.: Glucagon: its mechanism of action on the coronary circulation in the conscious dog.
Res. Comm. Chem. Path. and Pharmacol. 4, 383 (1972)
173. TIBBLIN ST.: Cardiac and total body oxygen metabolism in hypovolemic dogs following administration of glucagon.
Acta chir. scand. 137, 723 (1971)

174. TIBBLIN ST., KOCK N.G., SCHENK G.: Central and peripheral circulatory responses to glucagon in hypovolemic dogs. *Acta chir.scand.* 137, 603 (1971)
175. TIMMIS G.C., LUI R., RAMOS R.G., GORDON S.: Prolonged glucagon infusion in cardiac failure. *JAMA* 223, 293 (1973)
176. VANDER ARK C.R., REYNOLDS E.W.: Clinical evaluation of glucagon by continuous infusion in the treatment of low cardiac output states. *Am. Heart J.* 79 , 481 (1970)
177. VAUGHN C.C., WARNER H.R., NELSON R.M.: Cardiovascular effects of glucagon following cardiac surgery. *Surgery* 67, 204 (1970)
- 177a. VAUGHAN M., STEINBERG D.: Effect of hormones on lipolysis and esterification of free fatty acids during incubation of adipose tissue in vitro. *J. Lipid Res.* 4 , 193 (1963)
178. WAREMBOURG H., HOUDAS Y., BERTRAND M.E., DETELERS J.A., VERMEERSCH M.: Action du glucagon sur l'hémodynamique cardiaque, la circulation coronarienne et le métabolisme du myocarde chez l'homme. *Arch. Mal. du Coeur* 8 , 1080 (1969)
179. WEINGES K.F.: Der Einfluß von Insulin und Glucagon auf den Stoffwechsel der nicht veresterten Fettsäuren am isolierten Fettgewebe der Ratte in vitro. *Klin. Wschr.* 39 , 316 (1961)
180. WEINGES K.F.: Das Verhalten der insulinähnlichen Aktivität (ILA) und der Glucoseverwertung (GA) im peripheren Blut nach intravenösen und oralen Glucosegaben und nach Glucagonbelastung beim Menschen.
In: Fortschritte der Diabetesforschung, Thieme-Verlag, Stuttgart. 1963
181. WEINGES K.G.: Glucagon.
Biochemie und Klinik, hsg. Weitzel G., Zöllner N., Thieme Verlag, Stuttgart 1968
182. WEISSLER A.M., HARRIS W.S., SCHOENFELD C.D.: Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation* 37 , 149 (1968)
183. WERNER W., REY H.G., WIEHINGER H.:
Z. analyt. Chemie 252, 227 (1970)

184. WESTLIE L., ANDERSEN A., JERFELL J., RASMUSSEN K.,
STORSTEIN O.: Cardiovascular effects of glucagon.
Acta med. scand. 189 , 179 (1971)
185. WHITEHOUSE E.W., JAMES T.N.: Chronotropic action of glucagon
on the sinus node.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 122, 823 (1966)
186. WHITSITT L.S., LUCCHESI B.R.: Effects of beta-receptor
blockade and glucagon on the atrioventricular transmission system
in the dog.
Circulat. Res. 23, 585 (1968)
187. WILCKEN D.E.L., LVOFF R.: Glucagon in resistant heart failure
and cardiogenic shock.
Lancet I, 1315 (1970)
188. WILKERSON R.D., FRUETT J.K., WOODS E.F.: Glucagon-en-
hanced ventricular automaticity in dogs. Its concealment by
positive chronotropism.
Circulat. Res. 29 , 616 (1971)
189. WILLIAMS J.F., CHILDRESS R.H., CHIP J.N., BORDER J.F.:
Hemodynamic effects of glucagon in patients with heart disease.
Circulation 39 , 38 (1969)
190. YOUNG F.G.: Growth hormone and the secretion of insulin.
In.: Perspectives in biology, hsg. von Cori C.F., Foglia V.G.,
Leloir L.F., Ochoa S., Elsevier, Amsterdam 1963

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. H. LYDTIN besonders herzlich danken für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, für die bewundernswerte Geduld und Hilfe bei der Durchführung und Abfassung dieser Arbeit. Die wertvollste Erfahrung dieser Jahre in der Arbeitsgruppe LYDTIN erscheint mir die selbstkritische Erarbeitung wissenschaftlicher Probleme zu sein. Hierfür habe ich ebenso den anderen Mitarbeitern unserer Arbeitsgruppe zu danken, insbesondere Herrn Dr. G. LOHMÖLLER, dem ich auch wertvolle Hilfe bei der Einarbeitung in die Methodik verdanke.

LEBENS LAUF

Am 11.2.1945 wurde ich, Steffen Schewe, als zweites Kind von elf Kindern der Eheleute Dr. med. Rudolf Schewe und Gertrud Schewe, geb. Waldecker, in Bad Mergentheim, Baden Württemberg, geboren. Aufgewachsen bin ich in Büberich bei Wesel am Niederrhein, Nordrhein-Westfalen.

Mit 7 Jahren kam ich in die katholische Volksschule in Büberich, die ich bis zum 4. Schuljahr besuchte. Anschließend absolvierte ich das humanistische Gymnasium im Internat Collegium Augustinianum Gaesdonk bei Goch bis zur Untersekunda. Nach einem Schulwechsel legte ich im Stiftsgymnasium Xanten am 28. 2. 1966 meine Reifeprüfung ab.

Nach Schulabschluß wurde ich zu einem zwölfmonatigen Wehrdienst eingezogen. Die Bundeswehr entließ mich am 31. 3. 1967 als Fahnenjunker der Reserve.

Im Sommersemester 1967 begann ich mein Studium der Medizin an der Universität München. Nach 2 Semestern bestand ich meine naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach dem 5. vorklinischen Semester bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Mit dem Beginn des klinischen Studiums arbeitete ich in der Gruppe des Herrn Prof. Dr. H. Lydtin (Poliklinik der Universität München) an der vorliegenden Arbeit, sowie mit anderen Mitarbeitern zusammen an Untersuchungen über Betablocker und funktionelle Herzkreislaufstörungen. Am 21. 12. 1972 legte ich mein Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich 4 Monate an der 1. chirurgischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing (Chefarzt: Dr. M. A. Schmid), 6 Monate an der II. Medizinischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn) sowie 3 Monate an der Dermatologischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. O. Braun-Falco).

Seit dem 17. 4. 1974 bin ich mit Fräulein Aline Bellama verheiratet.

Seit dem 1. 6. 1974 arbeite ich als wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. K. Überla).

